

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg

***Mathematische Analyse des
Dopplersignals zur quantitativen
Bestimmung des Blutflusses***

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
aus dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Dipl.-Math. Eva-Marie Müller-Stüler
aus Kassel

Marburg, 2011

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg

***Mathematische Analyse des
Dopplersignals zur quantitativen
Bestimmung des Blutflusses***

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
aus dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Dipl.-Math. Eva-Marie Müller-Stüler
aus Kassel

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich
Medizin der Philipps-Universität
Marburg am 27. Juni 2011.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: *Prof. Dr. med. Matthias Rothmund*

Referenten: *Prof. Dr. med. Volker Klingmüller*

Prof. Dr. med. Dr. rer. physiol. Johannes Heverhagen

There are wavelengths that people cannot see,
there are sounds that people cannot hear,
and maybe computers have thoughts that
people cannot think.

Richard Wesley Hamming (1986)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Grundlagen	11
2.1	Dopplersonographie	12
2.1.1	Schallwellen	12
2.1.2	Der Dopplereffekt	18
2.1.3	Technische Grundlagen des Dopplergerätes	19
2.2	Die Reflexion von Ultraschallsignalen	21
2.2.1	Die Interaktion mit einem Reflektor	21
2.2.2	Besonderheiten bei der Reflexion von Blut	29
2.3	Signaltheoretische Grundlagen	36
2.3.1	Signal-Modulation und Demodulation	36
2.3.2	Signal-zu-Rausch-Verhältnis	42
2.3.3	Die Fouriertransformation	44
2.3.4	Anwendung der Fouriertransformation zur Signalverarbeitung	51
2.3.5	Die diskrete Fouriertransformation	57
2.3.6	Zeitliche Begrenzung des Signals	60
2.3.7	Die Fast Fouriertransformation	62
2.3.8	Autokorrelationen	65

2.3.9	Filter	66
2.3.10	Integration von diskreten mehrdimensionalen Funktionen	72
3	Material und Methoden	77
3.1	Das Flussmodel	77
3.1.1	Einstellbarer Bruttofluss	78
3.1.2	Erzeugung unterschiedlicher Flussprofile	78
3.1.3	Die Messstrecke	81
3.1.4	Das Ultraschallsystem	82
3.1.5	Flussmedium	83
3.2	Gewinnung und Verarbeitung der Daten	85
3.2.1	Ultrasound Research Interface	85
3.3	Analyse der Messungen	86
3.3.1	Filtern der Daten	89
3.3.2	Integration über die Geschwindigkeit	89
3.3.3	Bestimmung der Periodenlänge	91
3.3.4	Entfernen der Echos von Luftblasen	92
3.3.5	Integration über die Zeit	94
4	Ergebnisse	95
4.1	Ergebnisse des Modellaufbaus	95
4.2	Erstellung von verlässlichen Daten und Korrektur von Luftblasen	97
4.3	Auswertung der Gesamtintensitätskorrelationen	99
4.3.1	Korrelation der gemessenen Gesamtintensität zum vor- eingestellten Bruttofluss	101
4.3.2	Korrelation der Gesamtintensität zum Hämatokrit	105
4.3.3	Zusammenfassung der Korrelation über Hämatokrit und Fluss	109

4.4 Einfluss des Flussprofils auf die Gesamtintensität pro Sekunde .	111
5 Diskussion	125
6 Ausblick	141
7 Zusammenfassung	145
8 Summary	149
9 Anhang	153
9.1 Statistische Auswertung der Messungen	153
Abbildungsverzeichnis	156
Tabellenverzeichnis	163
Liste der verwendeten Symbole	165
Liste der verwendeten Abkürzungen	169
Akademische Lehrer	185
Danksagungen	187

1 Einleitung

Das Messen von Blutflussgeschwindigkeiten und -volumina beschäftigt die Medizin seit vielen Jahren. Es verbindet eine Vielzahl verschiedener Forschungsbereiche von der klinischen Medizin über technische Signalverarbeitung bis hin zur Mathematik und Physik. Die Herausforderung ist es, die Bereiche in der notwendigen Tiefe zu verstehen und miteinander zu verknüpfen, um die besten Algorithmen zu vereinen.

Die Messung des Blutflusses findet in der Medizin ubiquitär Anwendung: z. B. zur Bestimmung des Herz-Minuten-Volumens, zum Detektieren und Quantifizieren von Stenosen oder zur Messung der organspezifischen Perfusion.

Die Dopplersonographie ist eine Technik, mit der die Geschwindigkeit von sich bewegenden Strukturen noninvasiv bestimmt werden kann. Eingeführt wurden Messungen mit Ultraschall in die Medizin in den späten 1950er Jahren. Die richtige Interpretation der Ergebnisse hängt zum großen Teil vom Verständnis der physikalischen Vorgänge und der Signalverarbeitungsmethoden des Dopplersignals ab.

Moderne Bildgebungsmethoden haben heute den Anspruch, neben einer morphologischen Darstellung auch über funktionelle quantitative Parameter, wie z. B. der Durchblutung, Aussagen zu treffen. Durch die farbkodierte Dopplersonographie ist dies bislang nur semiquantitativ möglich.

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Weiterentwicklung der quantita-

tiven Analyse von Dopplersignalen. Ziel war es, Charakterisierungsparameter zu definieren, so dass exakte Aussagen über den Fluss möglich sind.

Hierfür wurde ein Flussmodell entwickelt, das durch einen Flussmodulator verschiedene reproduzierbare physiologische und pathophysiologische Flussprofile erstellte, die mittels Ultraschall gemessen und ausgewertet wurden. Bruttofluss und Flussprofil waren frei variierbar.

Die gemessenen Echosignale wurden aufgezeichnet und als RF-Rohdaten direkt hinter dem Beamformer des Ultraschallgerätes auf den externen Computer übertragen. Die Datenanalyse erfolgte ausschließlich in der Frequenzdomäne und wurde in der Softwareentwicklungsumgebung MATLAB[®] programmiert. Die Daten wurden anhand von verschiedenen Filter- und Analysealgorithmen ausgewertet und weiterverarbeitet.

Zusätzlich wurde ein Algorithmus entwickelt, der es ermöglichte, die geringen Luftmengen, die durch die Blutentnahme oder durch das Wechseln der Verdünnungsreihe in der Messstrecke auftraten, ohne Verzerrung der Messergebnisse zu eliminieren.

Anschließend wurde eine hämatokritabhängige Konstante abgeleitet. Durch diese konnte aus dem Frequenzspektrum des Dopplersignals der gemessene Bruttofluss im Modell ermittelt werden [KHRS96, FGJ⁺00]. Hierfür wurde retrograd zuerst die Korrelation der gemessenen Gesamtintensität zum Bruttofluss und zum Hämatokrit bestimmt: Die Intensitäten und Frequenzen der Dopplersignale wurden als Intensitäts-Frequenz-Spektrum über die Zeit dargestellt und ausgewertet. Das Dopplerspektrum wurde sowohl über den Frequenzbereich als auch über die Zeit integriert, wodurch die durchschnittliche Gesamtintensität (pro Sekunde) berechnet werden konnte. Anschließend wurde die Korrelation der Gesamtintensität

zum Hämatokrit und zum Fluss bestimmt. Dadurch ist es möglich, bei bekanntem Hämatokrit den Blutfluss quantitativ zu bestimmen.

2 Grundlagen

Die Idee des Visualisierens von Strukturen durch Schall fand erstmals während des ersten Weltkrieges (1916) im militärischen Bereich Verwendung. Zur Ortung von Unterseebooten übertrug der Franzose Paul Langevin mittels Quarzkristallen erzeugte Ultraschallwellen ins Wasser. Das hierdurch entwickelte Verfahren eignete sich jedoch nicht zur medizinischen Anwendung, da die Intensität der Schallwellen so stark war, dass zum Beispiel die getroffenen Fische zerplatzten.

Die erste medizinische Anwendung von Ultraschall erfolgte durch den Neurologen Karl Dussik (1908-1968) im Jahre 1942 [Dus42]. Ihm gelang es, mittels A-Mode-Messung einen Seitenventrikel des Großhirns darzustellen. Dieses Verfahren bezeichnete er als Hyperphonographie [Eck92].

Aufbauend auf den Ergebnissen von Dussik erhielt die Sonografie seit dem Ende der 1940er Jahre in vielen medizinischen Fachrichtungen Einzug. Erste Anwendungen des Dopplerprinzips gab es bereits 1957 durch S. Satomura [Sat57]. Die farbkodierte Dopplerdarstellung (FKDS) war jedoch erst in den 1980er Jahren mit der Verbesserung der Rechnerleistung möglich. Seitdem ist Dopplerultraschall eine unverzichtbare Technik zur noninvasiven Erkennung und Messung von Blutflussgeschwindigkeiten [EM00, KS02].

2.1 Dopplersonographie

Einführend wird in diesem Abschnitt die grundlegende Physik der Schallwellen und des Dopplereffektes erklärt. Des Weiteren wird kurz der allgemeine technische Aufbau eines Ultraschallgerätes beschrieben.

2.1.1 Schallwellen

Ultraschall bezeichnet Schallwellen, deren Frequenzen höher als 20 kHz sind und somit oberhalb des vom Menschen hörbaren Frequenzbereichs liegen. Die Physik des Ultraschalls ist ein Teilgebiet der Akustik. Daher gelten deren Gesetze auch für den Spezialfall des Ultraschalls, z. B. die Reflexion an Grenzflächen zweier Medien und die Dämpfung und Transmission an kleinen Teilchen. Die bei der medizinischen Diagnostik verwendete Frequenzbandbreite der Ultraschallwellen liegt zwischen 1 MHz und 30 MHz. Je höher die Frequenz, desto geringer ist die Eindringtiefe. Die untere Grenze der Wellenlänge ist durch die benötigte räumliche Auflösung begrenzt. Sie ist umso schlechter, je größer die Wellenlänge ist.

Es werden zwei Typen von Wellen unterschieden: Transversal- und Longitudinalwellen. Die Ultraschalldiagnostik basiert ausschließlich auf der longitudinalen Wellenausbreitung. Bei der longitudinalen Schallwelle schwingen alle von der Wellenbewegung betroffenen Teilchen entlang der Ausbreitungsrichtung der Welle. Das Fortpflanzen der Longitudinalwelle ist ein periodischer Wechsel von Druckerhöhungen und Druckverringerungen und der Energietransport erfolgt, ohne dass die schwingenden Teilchen mitwandern.

Die Schallgeschwindigkeit hängt von der Kompressibilität sowie der Dichte des Mediums und somit auch von der Temperatur des jeweiligen Materials ab. Sind die Temperatur und der äußere Druck konstant, kann die Schallgeschwindigkeit

durch die Materialkonstante (siehe Tabelle 2.1) beschrieben werden. Da sich die Ultraschalltechnik auf die Untersuchung der Weichteile beschränkt und die einzelnen Weichteile oder Gewebe eine fast gleichgroße Schallgeschwindigkeit aufweisen, wird eine Schallgeschwindigkeit von $c_s = 1540 \text{ m/s}$ als Basiswert festgelegt. Dies entspricht der Schallgeschwindigkeit in Wasser bei Körpertemperatur (37°C).

Substanz	c_s in $\frac{\text{m}}{\text{s}}$	ρ in $\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$	$Z_0 = c_s \rho$ in $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2 \text{s}}$
Knochen	3600	1,7 10^3	6,12 10^6
Blut	1570	1,02 10^3	1,61 10^6
Muskel	1568	1,04 10^3	1,63 10^6
Wasser (37°C)	1540	0,993 10^3	1,53 10^6
Fett	1400	0,97 10^3	1,36 10^6
Luft	340	1,02	4,08

Tabelle 2.1: Die Schallimpedanz Z_0 ergibt sich aus den beiden Materialkonstanten Schallgeschwindigkeit c_s und Dichte ρ . Für die medizinische Ultraschalldiagnostik wird zwischen drei Substanzklassen differenziert: Knochen, Weichteile und Luft [LOPR97].

Die Wellenlänge λ ist als der kürzeste Abstand zweier gleichartiger Bewegungszustände der schwingenden Teilchen definiert. Durch das Weg-Zeit-Gesetz ist die Fortbewegungsgeschwindigkeit c_s definiert als:

$$c_s = \frac{s}{t} = \lambda \cdot f.$$

Der einfachste Fall einer Longitudinalwelle ist die sinusförmige Erregung durch einen eindimensionalen Schallgeber mit der Erregerfrequenz f : Für den Schalldruck p (Einheit: $\text{kg/ms}^2 = \text{Pa}$) einer in x -Richtung fortschreitenden Welle in Abhängigkeit von der Zeit t gilt:

$$p(x, t) = p_0 + \hat{p} \cos \left(\omega \left(t - \frac{x}{c_s} \right) \right). \quad (2.1.1)$$

Hierbei bezeichnet p_0 den statistischen Gasdruck, \hat{p} die Amplitude des Schalldrucks $p_\omega = p - p_0$ und $\omega = 2\pi f$ die Kreisfrequenz der Erregerschwingung [DC02].

Ferner sei ϱ die Dichte des Mediums und c_s die (vom Medium und der Temperatur abhängige) Schallgeschwindigkeit, mit der sich die Welle ausbreitet. Die Geschwindigkeit, mit der die von der Schallwelle getroffenen Materieteilchen um ihre Ruhelage schwingen (die Schallschnelle ν) ergibt sich durch Anwendung des Weg-Zeit-Gesetzes:

$$\nu(x, t) = \frac{1}{\varrho \cdot c_s} \hat{p} \cos \left(\omega \left(t - \frac{x}{c_s} \right) \right). \quad (2.1.2)$$

An den Grenzübergängen zweier Medien mit unterschiedlichen Schallwellenwiderständen ($Z_1 = Z_0$ und $Z_2 = Z_0 + \Delta Z$) entsteht ein Echo. Die Impedanz Z ist das Produkt aus der Schallgeschwindigkeit c und der Dichte ρ eines Mediums:

$$Z = c\rho.$$

Daher ist das zurückkommende Echo umso stärker (und damit die Transmission in das benachbarte Medium umso geringer), je größer der Impedanzsprung ist.

Für die maximale Amplitude der Schallschnelle $\hat{\nu}$ gilt daher:

$$\hat{\nu} = \frac{1}{\varrho \cdot c_s} \hat{p} = \frac{1}{Z} \hat{p}. \quad (2.1.3)$$

Die Schalleigenschaften eines Mediums können daher durch die beiden Parameter Dichte ϱ (Einheit: kg/m^3) und Schallwellenwiderstand (Schallimpedanz) Z (Einheit: $\text{kg/m}^2\text{s}$) vollständig beschrieben werden (siehe Tabelle 2.1).

Die Schallintensität I (Einheit: W/m^2) beschreibt die Energie, die pro Zeiteinheit

durch die zur Ausbreitungsrichtung orthogonale Fläche tritt:

$$I = \frac{1}{2} \hat{p} \cdot \hat{v}. \quad (2.1.4)$$

Da der Transport der Schallenergie im Gewebe mechanisch durch das Anstoßen benachbarter Moleküle erfolgt, entsteht eine nicht unerhebliche frequenzabhängige Dämpfung, die die Eindringtiefe des Schallimpulses begrenzt. Die Dämpfung der Intensität von Schallwellen ist durch das allgemeine exponentielle Absorptionsgesetz beschrieben.

Durchläuft ein Schallpuls mit der Ausgangsintensität I_0 ein Volumenelement mit dem Schwächungskoeffizienten μ , so erfolgt die Abschwächung exponentiell mit dem Weg s :

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot s}. \quad (2.1.5)$$

Die Energie wird dabei in Wärme umgewandelt.

Der Schwächungskoeffizient μ ist im Allgemeinen abhängig von der Materie und daher vom Ort und von der Energie der Strahlung. Im biologischen Gewebe steigt der Absorptionskoeffizient in einem weiten Bereich linear mit der Frequenz an. Demnach werden höhere Frequenzen stärker gedämpft als niedrigere:

$$\mu = \mu(f) = \frac{\mu_0}{f_0} \cdot f \quad f_0 = 200 \text{ Hz} \leq f \leq 100 \text{ MHz}. \quad (2.1.6)$$

Aufgrund dieser Tiefenpasswirkung sinkt die Schwerpunktfrequenz eines typischen Ultraschall-Impulses bei einer Laufstrecke von 40 cm (was einer Bildtiefe von 20 cm entspricht) um die Hälfte. Daher geht eine hohe Ortsauflösung (die nur mit hohen Frequenzen möglich ist) immer zu Lasten der Eindringtiefe.

Im Folgenden ist I_A die Ausgangsintensität der einfallenden Welle, I_R die Inten-

sität der reflektierten Welle und I_T die Intensität der transmittierten Welle. Wie in [DC02] oder [Jen96] beschrieben, gilt im senkrechten Fall für den Übergang vom Medium 1 zu Medium 2 für den Reflexionskoeffizient r und den Transmissionsfaktor t :

$$r = \sqrt{\frac{I_R}{I_A}} = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \approx \frac{\Delta Z}{2Z_0} \quad \text{und} \quad t = 1 - r \approx 1 - \frac{\Delta Z}{2Z_0}. \quad (2.1.7)$$

Da in organischen Geweben der Unterschied der Wellenwiderstände gering ist ($\Delta Z \ll Z_0$), gelten für die Schallausbreitung im menschlichen Körper die in Gleichung (2.1.7) beschriebenen Näherungen. Daher kommt es an biologischen Gewebegrenzflächen nur zu einem geringen Intensitätsverlust durch Reflexion. An den Grenzflächen Weichteil/Luft bzw. Weichteil/Knochen ist der Unterschied der Schallimpedanz jedoch sehr groß, so dass hier fast vollständige Reflexion auftritt. Gebiete hinter solchen Grenzschichten sind dadurch mit Ultraschall uneinsehbar. Zwischen dem Ultraschallwandler und der Haut des Patienten müssen spezielle Kontaktgele verwendet werden, die eine luftfreie Ankopplung des Wandlers ermöglichen.

Trifft die Schallwelle nicht senkrecht auf die Grenzfläche, wird ein Teil von ihr reflektiert und der andere Teil gebrochen (siehe Abbildung 2.1). Dabei gilt, dass der Ausfallswinkel des reflektierten Anteils gleich dem Einfallswinkel α der Schallwelle ist. Somit ergibt sich der Transmissionswinkel β der gebrochenen Welle nach dem Snellschen Brechungsgesetz:

$$\frac{c_1}{c_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}. \quad (2.1.8)$$

Gilt $c_2 > c_1$, dann gilt weiter für den Einfallswinkel ($\alpha > \alpha_{\text{grenz}}$):

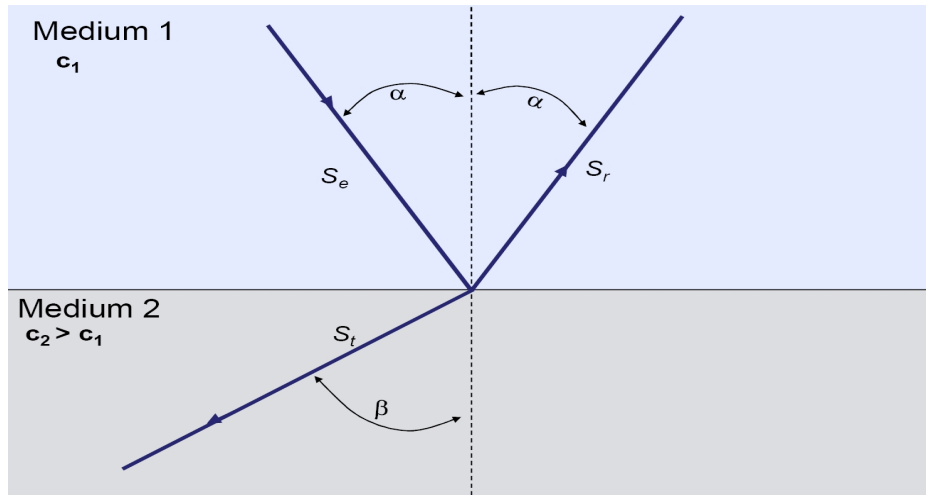


Abbildung 2.1: Der Einfallswinkel α entspricht dem Ausfallswinkel der reflektierten Schallwelle.

$$\alpha_{\text{grenz}} = \arcsin \left(\frac{c_1}{c_2} \right). \quad (2.1.9)$$

Im nicht senkrechten Fall gilt für den Reflexionsfaktor r und den Transmissionsfaktor t :

$$r = \sqrt{\frac{I_R}{I_A}} = \frac{z_2 \cos \alpha - z_1 \cos \beta}{z_2 \cos \alpha + z_1 \cos \beta}$$

$$t = \sqrt{\frac{I_T}{I_A}} = \frac{\sqrt{4z_1 z_2 \cos \alpha \cos \beta}}{z_2 \cos \alpha + z_1 \cos \beta}.$$

Totalreflexion ($r = 1$) bedeutet, dass die transmittierte Welle aufhört zu existieren.

Enthält ein Medium kleine Teilchen aus einem Material mit einer anderen Impedanz, so kommt es zum Auftreten von Streuung, wodurch sich die Bildqualität verschlechtert. An den Begrenzungen eines Schallhindernisses werden die Schallwellen in den Schattenbereich gebeugt, wodurch die Schallintensität im

Schattenbereich nicht gänzlich verschwindet.

An der Grenzfläche vor einer Abschattung entstehen bei senkrechtem Schalleinfall starke Echos. Für Regionen, die hinter schwach dämpfenden Bereichen liegen, ist die Verstärkung relativ hoch, so dass das Feingewebe heller dargestellt wird. An stark reflektierenden Grenzflächen entstehen Reflexionen, die zu Mehrfachechos oder Spiegelungen führen können.

2.1.2 Der Dopplereffekt

Bewegt sich der Beobachter (Empfänger des Signals) relativ zur Quelle, von der das Signal ausgeht, unterscheidet sich die empfangene Frequenz von der entsendeten Frequenz. Bewegen sich Quelle und Beobachter aufeinander zu, so ist die beobachtete Frequenz höher als die entsendete Frequenz. Bewegen sie sich voneinander weg, ist die beobachtete Frequenz niedriger. Dieses Phänomen wird nach dem österreichischen Physiker Christian Andreas Doppler (1803 - 1853) als Dopplereffekt bezeichnet [Dop42, Pie81].

Die Frequenzverschiebung f_d wird durch die Dopplerbeziehung (2.1.10) von der entsendeten Frequenz f_0 zur empfangenen Frequenz f_r ausgedrückt. θ bezeichnet den Winkel zwischen der Bewegungsrichtung \mathbf{v} der Reflexionsfläche und der Ausbreitungsrichtung der Schallwelle \mathbf{c}_s :

$$f_d = f_0 - f_r = 2f_0 \frac{\nu}{c_s} \cos \theta \quad \text{mit} \quad \nu = |\mathbf{v}| \quad \text{mit} \quad c_s = |\mathbf{c}_s|. \quad (2.1.10)$$

Dies bedeutet, dass nur die Komponente gemessen wird, die parallel zur Ausbreitungsrichtung des Schalls ist. Der Winkel θ wird als Dopplerwinkel bezeichnet. Er hat auf die Berechnung der Dopplerfrequenzen und somit auf die Berechnung der Blutflussgeschwindigkeiten einen wesentlichen Einfluss.

2.1.3 Technische Grundlagen des Dopplergerätes

Ultraschallgeräte bestehen aus drei Komponenten: dem Signalwandler, der Signalverarbeitungseinheit und dem Display bzw. Ausgabeteil. Der typische Aufbau eines Messgeräts ist in Abbildung 2.2 skizziert. Der Schallkopf konvertiert die elektrische Energie in Schallwellen beim Senden und umgekehrt beim Empfangen. Dabei werden die piezoelektrischen Eigenschaften spezieller Kristalle ausgenutzt [KMP04, Huc01, EM00].

Das elektrische Empfangssignal wird durch Verstärkung und Filterung zunächst analog bearbeitet. Danach wird das Signal durch digitale Verarbeitungstechniken ausgewertet und schließlich das Ergebnis auf einem Display für den Anwender verdeutlicht.

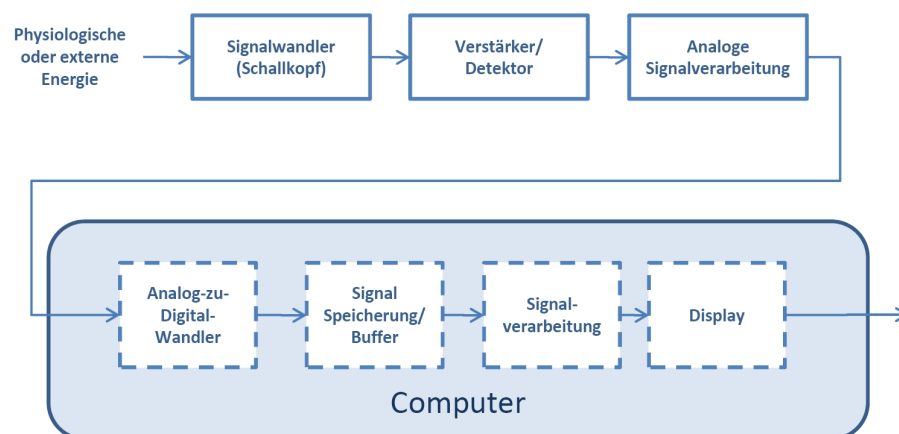


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung eines typischen Ultraschallgeräts

Zur Visualisierung der Ultraschallsignale können verschiedene Methoden verwendet werden [KS02, Sch07]:

Beim *A-Mode* („amplitude modulation“) sendet ein ortsfester Schallkopf einen kurzen Ultraschallimpuls aus. In der folgenden Empfangsphase werden die Amplituden der reflektierten Schallwellen im zeitlichen Verlauf aufgetragen.

Das *B-Scan-Verfahren* („brightness modulation“) liefert hingegen zweidimensionale Schnittbilder. Dazu werden für verschiedene Richtungen der Schallkeule (wie beim A-Scan-Verfahren) die Echoamplituden bestimmt. Diese Werte werden in eine Linie aus Bildpunkten umgesetzt, indem die Lage eines Punktes aus der Reflexionszeit und die Helligkeit aus der Amplitude des reflektierten Signals errechnet wird. Eine Vielzahl dieser Linien nebeneinander ergibt ein zweidimensionales Bild. Dieser Abtastvorgang erlaubt so hohe Bildwiederholfrequenzen, dass Bewegungsabläufe in Echtzeit sichtbar werden (Real-Time-Scan). Wird mit einem ortsfesten Wandler nur eine Zeile des B-Bildes fortlaufend eingescannt und über der Zeit aufgetragen, so wird dies „Time-Motion-Diagramm“ genannt [DC02].

Bei der *Dopplersonographie* wird zusätzlich noch die Frequenzverschiebung des ausgesendeten Signals ausgewertet (siehe Gleichung (2.1.10)). Da die Erythrozyten im Blut unterschiedlich schnell fließen, wird ein Frequenzspektrum erzeugt (siehe Seite 33f.). Die Dopplersonografie ist in der Medizin noch immer die einzige Methode, die Flüssigkeitsströme dynamisch und nicht invasiv darstellen kann.

Die Dopplerverfahren basieren auf zwei unterschiedlichen Methoden: Auf kontinuierlichen Wellen oder auf gepulsten Wellen [Mor95].

Beim *Dauerschallverfahren* (continuous wave, CW-Doppler) werden die Ultraschallsignale kontinuierlich ausgesendet. Die ebenso kontinuierlichen Reflexionen werden mit einem separaten Empfänger gemessen. Eine Tiefenlokalisierung des Gefäßes ist beim CW-Doppler nicht möglich.

Beim *Pulsverfahren* (pulse wave, PW-Doppler) werden kurze Schallwellenpakete ausgesandt. Zwischen dem Senden werden die reflektierten Wellen empfangen und die Frequenzänderungen bestimmt. Die Pulswiederholungsfrequenz (PRF)

bezeichnet die Anzahl der entsendeten Impulse pro Sekunde.

Bei neueren Ultraschall-Dopplergeräten werden die Geschwindigkeiten mit Farb-abstufungen kodiert und dem B-Bild überlagert. Ist die Bewegung der Reflektoren auf den Schallkopf hin gerichtet, werden sie rot eingefärbt; bewegen sich die reflektierenden Objekte vom Schallwandler weg, erscheinen diese blau. Dieses Verfahren wird farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) genannt.

Da nur die durch bewegte Objekte reflektierten Schallwellen von Interesse sind, müssen bei beiden Verfahren die statischen Strukturechos aus dem Empfangssignal herausgefiltert werden.

Für die detaillierte Verarbeitung wird das Signal digitalisiert (siehe Abschnitt 2.3). Hierfür wird zuerst das analoge Signal mittels eines Analog-Digital-Konverters (ADC) digitalisiert.

2.2 Die Reflexion von Ultraschallsignalen

Dieser Abschnitt schildert anfangs die Theorie, wie ein einzelner Partikel mit der Schallwelle interagiert. Im weiteren Verlauf des Abschnittes wird dann die so entwickelte Theorie auf den Fall mehrerer Partikel erweitert.

2.2.1 Die Interaktion mit einem Reflektor

Die in den Versuchen gewählte Messsituation kann mit einem reflektierenden Partikel und einer Schallwelle wie folgt skizziert werden:

Der Schallkopf entsendet ein Ultraschallsignal, das sich im Medium ausbreitet und im Fernbereich auf ein Teilchen trifft. Ein Teil der Energie wird von den Blutzellen reflektiert, und wird vom Schallkopf wieder empfangen. Die Dämpfung der Schallwelle im Medium, aufgrund von Absorption, Streuung und zurückgelegter

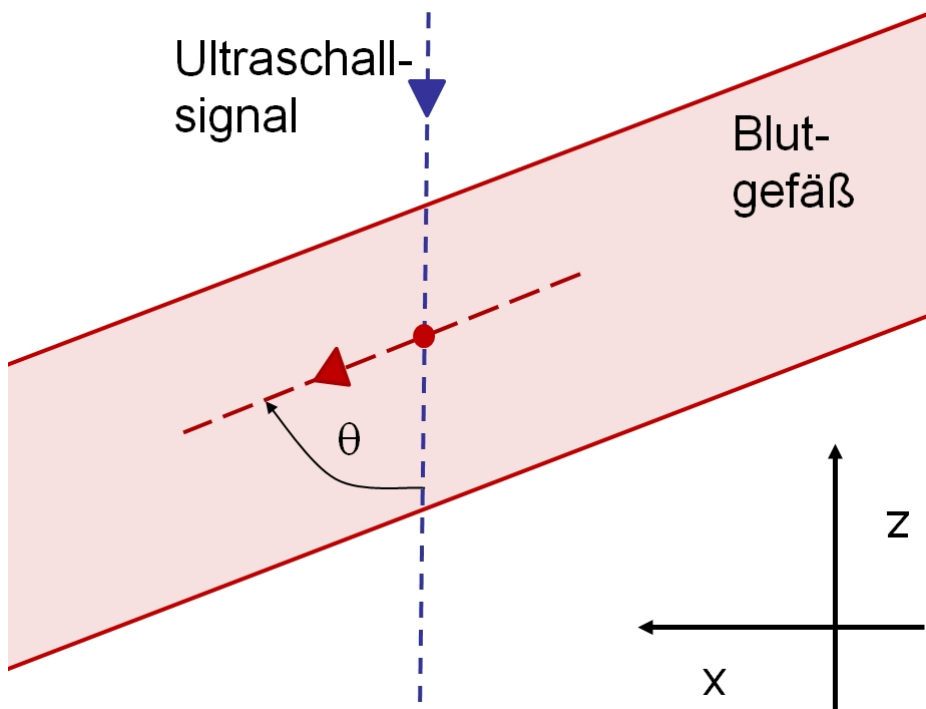


Abbildung 2.3: Koordinatensystem eines Blutpartikels.

Entfernung, wird im Folgenden ignoriert und es wird angenommen, dass die vom Schallkopf empfangene Welle wieder planar ist. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit wird definiert, dass der Geschwindigkeitsvektor \vec{v} des Reflektors in der x - z Ebene liegt. Der Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Geschwindigkeitsvektor wird weiterhin mit θ bezeichnet.

Somit beträgt die Geschwindigkeit in z Richtung

$$|\vec{v}| \cos \theta = v_z. \quad (2.2.1)$$

Bezeichnet d_0 die Ursprungsposition zum Zeitpunkt $t = 0$, so entspricht zum Zeitpunkt t die Position des Reflektors p_{Rflk} in z -Richtung

$$p_{Rflk}(t) = d_0 + t |\vec{v}| \cos \theta = d_0 + v_z t. \quad (2.2.2)$$

Bezeichnet ferner c die Schallgeschwindigkeit, so entspricht die Position des Ultraschallimpulses p_{Imp} , der zu dem Zeitpunkt $t = t_e$ entsendet wurde:

$$p_{Imp}(t) = (t - t_e)c. \quad (2.2.3)$$

Die nach [Jen96] gewählte Darstellung 2.4 veranschaulicht gut die Positionen des Impulses im Zeit-Raum-Diagramm.

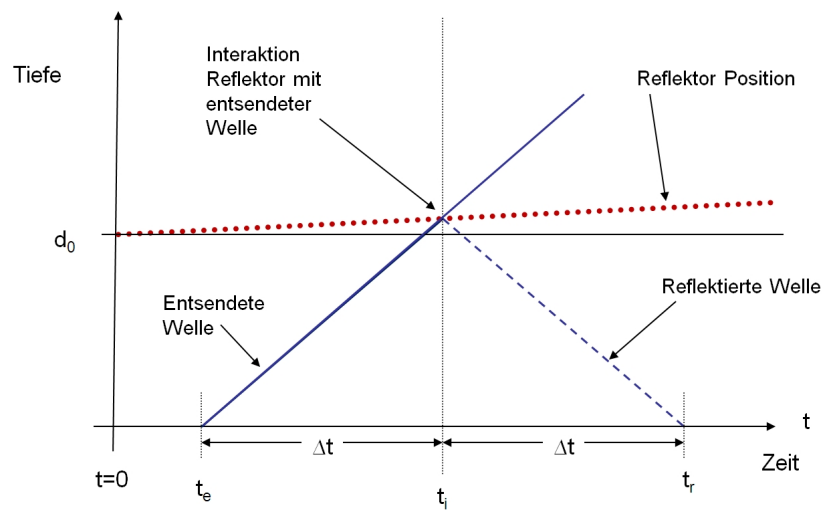


Abbildung 2.4: Das Zeit-Raum-Diagramm verdeutlicht das Fortschreiten des Reflektors und die Interaktion mit der Ultraschallwelle zum Zeitpunkt t_i .

Die horizontale, dünne durchgezogene schwarze Linie markiert die ursprüngliche Position des Reflektors (d_0) und die rote gepunktete Linie die Bewegungskurve über die Zeit. Weiter verdeutlicht die durchgezogene dunkelblaue Linie das Fortschreiten der entsendeten Ultraschallwelle und die dazu orthogonal verlaufende gestrichelte dunkelblaue Linie die Reflexion.

Trifft die Welle zum Zeitpunkt t_i auf den Reflektor so gilt:

$$p_{Rflkt}(t_i) = p_{Imp}(t_i). \quad (2.2.4)$$

Aus den Gleichungen (2.2.2)-(2.2.4) folgt somit zum Zeitpunkt des Aufeinander-treffens:

$$t_i = \frac{d_0}{c - v_z} + \frac{c}{c - v_z} t_e. \quad (2.2.5)$$

Definiere nun $\Delta t = t_i - t_e$ die Zeit zwischen dem Entsenden des Signals und dem Zusammentreffen mit dem Reflektor. Da das reflektierte Signal nach der Interaktion die gleiche Entfernung wieder zurücklegen muss, ist der Empfangszeitpunkt t_r beschrieben durch:

$$t_r = t_e + 2\Delta t = t_e + 2(t_i - t_e) = 2t_i - t_e.$$

Mit Gleichung (2.2.5) ergibt dies:

$$t_r = 2 \frac{d_0}{c - v_z} + 2 \frac{c + v_z}{c - v_z} t_e.$$

Für das Signal, das zum Zeitpunkt t_r empfangen wird und zum Zeitpunkt t_e entsendet wurde, gilt daher

$$t_e = \frac{c - v_z}{c + v_z} t_r - \frac{2d_0}{c + v_z}.$$

Wird nun mit $s_0(t)$ das entsendete Signal bezeichnet, so kann das reflektierte Signal geschrieben werden als

$$s(t_i) = a \cdot s_0(t_i - \Delta t),$$

wobei a der Koeffizient der Streuungsstärke ist. Für das empfangene Signal s_r gilt somit

$$s_r(t_r) = a \cdot s_0(t_r - 2\Delta t) = a \cdot s_0(t_e) = a \cdot s_0 \left(\frac{c - v_z}{c + v_z} t_r - \frac{2d_0}{c + v_z} \right).$$

Wird weiter t_r durch t ersetzt kann die Gleichung in ihrer allgemeinen Form dargestellt werden:

$$s(t) = a \cdot s_0 \left(\frac{c - v_z}{c + v_z} t - \frac{2d_0}{c + v_z} \right).$$

Anschaulich bedeutet diese Gleichung, dass das empfangene Signal dem verzögerten entsendeten Signal mit einer zusammengedrückten oder auseinander gezogenen Zeitskala entspricht. Daher wird eine entsendete Frequenz bei Bewegungen vom Schallkopf weg tiefer im Ton wahrgenommen als bei Bewegungen auf den Schallkopf zu.

Unter Verwendung der Abschätzung $(1 + x)^{-1} \approx 1 - x$ (für $x \ll 1$) wird der zeitliche Kompressionsfaktor α definiert als

$$\alpha = \frac{c - v_z}{c + v_z} \approx \left(1 - \frac{2v_z}{c} \right), \quad (2.2.6)$$

und es gilt weiter (mit t_0 als Dauer von der Emission des Impulses bis zum Empfang):

$$s_r(t) = a \cdot s_0 (\alpha(t - t_0))$$

$$t_0 = \frac{2d_0}{c - v_z} \approx \frac{2d_0}{c} \left(1 + \frac{v_z}{c} \right).$$

Die Flussgeschwindigkeiten von Blut liegen in der Größenordnung von wenigen Metern pro Sekunde. Bei einer Geschwindigkeit von 5 m/s und einer Schallgeschwindigkeit von $c = 1.540$ m/s gilt $2v_z/c = \frac{2 \cdot 5}{1.540} < 0,65\%$. Daher ergibt sich aus der obigen Approximation ein Fehler in der Größenordnung von $4 \cdot 10^{-5}$.

Ein typisches entsendete Signal besteht aus einem Bündel von sinusförmigen

Oszillationen der Form:

$$s(t) = g(t) \sin(2\pi f_0 t) \quad (2.2.7)$$

$$g(t) = \begin{cases} 1, & 0 < t < \frac{M}{f_0} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad (2.2.8)$$

wobei $g(t)$ die Einhüllende des Impulses, M die Anzahl an gesendeten Perioden und f_0 die Mittenfrequenz ist. Somit lässt sich das empfangene Signal darstellen als

$$s_r(t) = a \cdot g(\alpha(t - t_0)) \sin(2\pi f_0 \alpha(t - t_0)),$$

wobei αf_0 der empfangenen Frequenz entspricht.

Zusammenfassend mit Gleichung (2.2.6) und (2.2.1) ergibt sich die Dopplerfrequenz

$$f_d = \alpha f_0 - f_0 = (\alpha - 1) f_0 = -\frac{2|\vec{v}| \cos \theta}{c} f_0. \quad (2.2.9)$$

Nachdem der obige Abschnitt der Vorgang mit nur einem Strahl beschreibt, wird im Folgenden dieser Vorgang für ein Strahlenbündel mit nur einem reflektierenden Partikel weiterentwickelt [Jen96].

Die Auswirkung der Position des reflektierenden Partikels auf den Impuls ist 2.5 deutlich zu erkennen. Da das Zusammentreffen mit dem Reflektor nur in einem sehr kurzen Zeitintervall stattfindet, ist der Unterschied sehr klein und daher schwer zu messen.

Falls die Anzahl an entsendeten Impulsen zu gering ist und damit ihre zeitlichen Abstände zu groß werden, ist es nicht mehr möglich, die Bewegung anhand des Dopplereffektes zu erkennen. Die Frequenzveränderung aufgrund der Dämpfung dominiert über den Dopplereffekt. In solchen Fällen kann die Geschwindigkeit

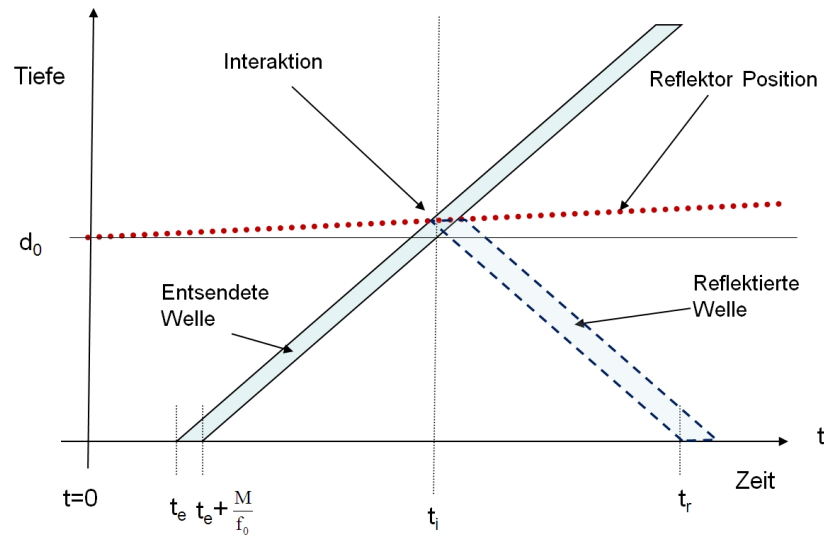


Abbildung 2.5: Zeit-Raum-Diagramm zur Darstellung der Position des Reflektors im Gewebe und dem Beginn des Ultraschallimpulses im Zusammenhang mit der Dauer des Impulses.

auch mittels der Positionsveränderung gemessen werden [Jen96].

Abgesehen von der Zeitskalierung des Signals ist das empfangene Signal ebenfalls zeitverzögert. Eine Zeitverlängerung (d. h. der Abstand zwischen Schallkopf und Reflektor nimmt zu) führt zu einer Vergrößerung der zeitlichen Verzögerung. Somit entsteht eine sich langsam vom Schallkopf entfernde oder auf den Schallkopf zuwandernde Wellenform, wenn Signale von hintereinander folgenden Emissionen empfangen werden.

Im Fall von zwei empfangenen Signalen, deren Impulse mit einer Verzögerung von T_{prf} entsendet wurden, muss, damit diese sich nicht überlagern, gelten:

$$T_{prf} > \frac{2d_0}{c}.$$

Für das erste empfangene Signal s_{r1} gilt mit Gleichung (2.2.7)

$$s_{r1}(t) = s(\alpha(t - t_0))$$

und daher gilt für das zweite Signal s_{r2} :

$$\begin{aligned} s_{r2}(t) &= s(\alpha(t - t_0) - T_{prf}) \\ &= s_{r1}\left(t - \frac{T_{prf}}{\alpha}\right). \end{aligned}$$

Ohne Bewegung ($\alpha = 1$) werden identische Signale empfangen ($s_{r2}(t) = s_{r1}(t)$).

Bei einem sich bewegenden Reflektor wird die Positionsveränderung als Verschiebung der Zeit relativ zur Impulsentsendung wahrgenommen:

$$\frac{T_{prf}}{\alpha} = T_{prf} \frac{1}{1 \frac{2v_z}{c}} \quad (2.2.10)$$

$$\approx \left(\frac{2v_z}{c}\right) T_{prf} = T_{prf} + t_s, \quad (2.2.11)$$

hieraus folgt

$$t_s = \frac{2v_z}{c} T_{prf}.$$

Dies ergibt für Signale, die zu den Zeitpunkten $t = t_{m1}$ und $t_{m2} = t_{m1} + T_{prf}$ entsendet werden, die Zeitverzögerung:

$$s_{r2}(t_{m2}) = s_{r1}((t_{m2} - T_{prf}) - t_s) = s_{r1}(t_{m1} - t_s).$$

Für die relative Zeit seit der Impulsentsendung t ergibt sich

$$s_{r2}(t) = s_{r1}(t - t_s),$$

da die Impulse alle T_{prf} Sekunden entsendet werden. Für die Gleichung wird angenommen, dass Rauschen vernachlässigbar ist und auch quer verlaufende Bewegungen zu keinen signifikanten Veränderungen im empfangenen Signal führen.

Die Gleichung (2.2.10) ist nur erfüllt, wenn die Phasenverschiebung hinreichend klein ist. Hierfür muss das Produkt aus T_{prf} und \vec{v} im Vergleich zur Dicke des Strahles klein sein.

2.2.2 Besonderheiten bei der Reflexion von Blut

Um im Weiteren zu erklären, warum das Blut nicht als eine große Anzahl verschiedener *unabhängiger* Teilchen betrachtet werden kann, werden zuerst die einzelnen Elemente des Blutes und ihre Eigenschaften beschrieben:

Vollblut enthält neben dem Blutplasma einen großen korpuskulären Anteil, der aus Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten besteht [PH10].

Die Erythrozyten sind bikonkave Scheiben mit einer ungefähren Dicke von $2\text{ }\mu\text{m}$ und einem Durchmesser von $7,5\text{ }\mu\text{m}$. Das Volumen eines Erythrozyten beträgt im Durchschnitt $87\text{ }\mu\text{m}^3$ wobei im Normalfall $5 \cdot 10^6$ Erythrozyten pro Kubikmillimeter im Blut enthalten sind. Die Erythrozyten machen rund 96 % der korpuskulären Bestandteile des Blutes aus. Die Hauptfunktion der Erythrozyten ist der Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid.

Bei Leukozyten handelt es sich um einen Überbegriff für immunkompetente Zellen, die einen wichtigen Bestandteil der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr darstellen. Die einzelnen Subtypen der Leukozyten unterscheiden sich in Größe und Form. Sie verteidigen den Körper gegen fremde Substanzen und produzieren Antikörper. Die Größe variiert von $9\text{ }\mu\text{m}$ bis $25\text{ }\mu\text{m}$ und ist daher deutlich größer als die der Erythrozyten. Im Normalfall ist die Konzentration $8 \cdot 10^3$ Zellen pro Kubikmillimeter und macht damit 0,8 % des Blutvolumens aus.

Die Thrombozyten, partizipieren bei der Blutgerinnung, sind scheibenförmig und haben einen Durchmesser von $2\text{ }\mu\text{m}$ bis $4\text{ }\mu\text{m}$. Folglich sind sie die kleinsten Ele-

mente im Blut. Ihre Konzentration beträgt 250.000 bis 500.000 Plättchen pro Kubikmillimeter, was aber über den Blutkreislauf hinweg variiert. Auch zufällige tägliche Fluktuationen sind möglich. Insgesamt stellen sie 0,2 % des Blutvolumens.

Der Hämatokrit des Blutes bezeichnet das Verhältnis des Volumens der korpuskulären Bestandteile zum gesamten Blutvolumen. Daher ist der Hämatokrit hauptsächlich von der Konzentration der Erythrozyten abhängig. Bei gesunden Menschen liegt der Hämatokritwert bei Männern zwischen 0,42 und 0,50 und bei Frauen zwischen 0,37 und 0,45. Pathologisch erhöhte Hämatokritwerte sind beispielsweise bei der Polyglobulie und pathologisch erniedrigte Werte beim myelodysplastischen Syndrom nachzuweisen.

Nach dem im obigen Abschnitt 2.2.1 einleitend nur der Fall mit einem Reflektor beschrieben wurde, wird im Folgenden die Interaktion der Schallwelle mit mehreren Reflektoren diskutiert.

Die im diagnostischen Ultraschall verwendeten Wellenlängen liegen zwischen $150\text{ }\mu\text{m}$ und $770\text{ }\mu\text{m}$. Dies entspricht Frequenzen von 2 MHz bis 10 MHz. Die Wellenlänge ist daher mindestens zehnfach größer als ein Erythrozyt. Die Streuung von Wellen an Teilchen, deren Durchmesser im Vergleich zur Wellenlänge λ klein ist, wird als Rayleigh-Streuung bezeichnet [Bal89, Vas06, Sev05]: Die Vielzahl an zufällig orientierten kleinen Teilchen erzeugen ein Streuungsfeld, das ein stochastisches Signal erzeugt. Durch die Beiträge der vielen unabhängigen Reflektoren können die Amplituden als standardnormalverteilt angenommen werden (mittels des „Gesetzes der großen Zahlen“) [FKPT07].

Aufgrund der Rayleigh-Streuung wird die einfallende Ultraschallwelle sphärisch zurückgeworfen. Daher generiert die Flussgeschwindigkeitsverteilung eine kor-

respondierende Verteilung der Zeitverschiebungen zwischen den Ultraschallwellen und ergibt ein Energiedichtespektrum entsprechend den in Gleichung (2.2.9) beschriebenen Frequenzen.

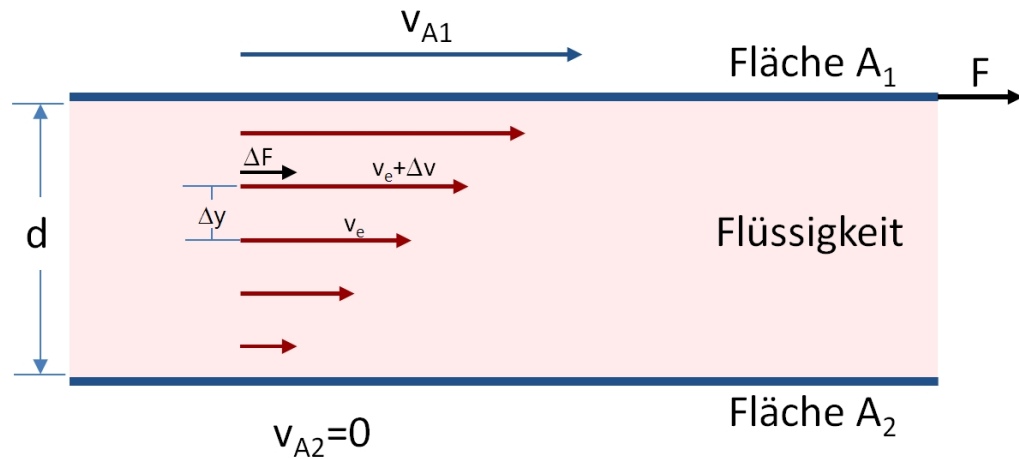


Abbildung 2.6: Darstellung der Viskosität einer Flüssigkeit zwischen zwei unterschiedlich bewegenden Platten.

Die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten im Blut sind vor allem durch die Viskosität des Blutes zu erklären [Kam07, Bat02]. Angenommen eine Flüssigkeit fließt durch zwei Platten der Fläche A mit Abstand d hindurch (siehe Abbildung 2.6). Auf die obere Platte wird Druck ausgeübt, so dass sich diese mit der Geschwindigkeit v_{A1} bewegt. Die oberste Schicht der Flüssigkeit hält dem nicht stand und bewegt sich aufgrund der molekularen Haftung ebenfalls mit der gleichen Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeit der Flüssigkeit nimmt daher von der obersten Schicht zur ruhenden untersten Schicht ab. Wenn sonst keine anderen Kräfte das System beeinflussen, entspricht diese Scherspannung τ (Einheit: Pascal) dem Verhältnis von Scherkraft F zur Fläche A der Platten:

$$\tau = \frac{F}{A}.$$

Die Scherkraft F ist proportional zur Geschwindigkeit der Platte v_{A1} und anti-

proportional zu ihrem Abstand d , wodurch weiter gilt:

$$\frac{F}{A} = \nu \frac{v_{A1}}{d}.$$

Der Faktor ν wird als dynamische Viskosität der Flüssigkeit bezeichnet (Einheit: Pa s).

Bezeichnet für ein einzelnes Flüssigkeitselement δv den Unterschied der Strömungsgeschwindigkeit parallel zur Krafteinwirkung und δy den Abstand des Elementes, so entspricht die Scherspannung der Veränderungsrate pro Flächeneinheit

$$\frac{\Delta F}{\Delta A} = \nu \frac{\Delta v}{\Delta y} \approx \nu \frac{\delta v}{\delta y}.$$

Das Verhältnis $\frac{\delta v}{\delta y}$ ist die Schergeschwindigkeit (Einheit s^{-1}).

Ist ν eine Konstante (unabhängig von den einwirkenden Scherkräften oder der Zeit), so bezeichnet man die Flüssigkeit als newtonsches Fluid. Blut ist ein nicht-newtonsches Fluid. Beim Erstellen von verdünnten Blutsuspensionen können je nach dem Verdünnungsverhältnis newtonsche Fluids entstehen.

Um Flusseigenschaften von verschiedenen Flüssigkeiten miteinander zu vergleichen, wird die Reynoldssche Zahl Re verwendet [Ger92, Kam07].

Die Reynoldssche Zahl Re ist durch den Rohrdurchmesser d , der mittleren Flussgeschwindigkeit v (Einheit: m/s) und der kinetischen Zähigkeit ν (Einheit: m^2/s) definiert als:

$$Re := \frac{d \cdot v}{\nu}.$$

Dies ermöglicht die Umrechnung der erzielten Messergebnisse einer strömenden Flüssigkeit auf Flüssigkeiten anderer Zähigkeit und Dichte bei gleichen geome-

trischen Verhältnissen.

Für die typische Geschwindigkeitsverteilung in einem zylindrischen Gefäß gilt

$$v(r) = v_0 \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^{p_0} \right], \quad (2.2.12)$$

wobei hier r die radiale Position, R den Radius des Gefäßes und v_0 die maximale Geschwindigkeit in der Mitte des Gefäßes bezeichnet.

Bei einem parabolisches Flussprofil ist $p_0 = 2$ und bei einer Kolbenströmung ist $p_0 \rightarrow \infty$. Nun ergeben sich bei einer gleichmäßigen Beschallung des Gefäßes aus Gleichung (2.2.9) die Dopplerfrequenzen wie folgt

$$f_d(r) = \frac{2v_0 f_0}{c} \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^{p_0} \right] \cos(\theta).$$

Das Energiedichtespektrum entspricht der Geschwindigkeitsverteilung der Reflektoren, bzw. den Amplituden der jeweiligen Dopplerfrequenzen. In der Abbildung 2.7 wird die Verteilung der Reflektoren in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit gezeigt.

Im Folgenden wird vereinfachend angenommen, dass die Partikel im Blut gleich verteilt sind. Die Partikeldichte ist mit ρ_p bezeichnet und v_1 ist die Geschwindigkeit an der radialen Position r [Kam07].

Die Anzahl an reflektierenden Partikeln in dem betrachteten Volumen (mit Radius r und Länge l), deren Geschwindigkeit v kleiner ist als v_1 , entspricht:

$$n_p(v < v_1) = \int_r^R 2\pi r \rho_p dr = l\pi \rho_p (R^2 - r^2). \quad (2.2.13)$$

Im Abbildung 2.7 entspricht dies den Reflektoren, die sich mit einer Geschwin-

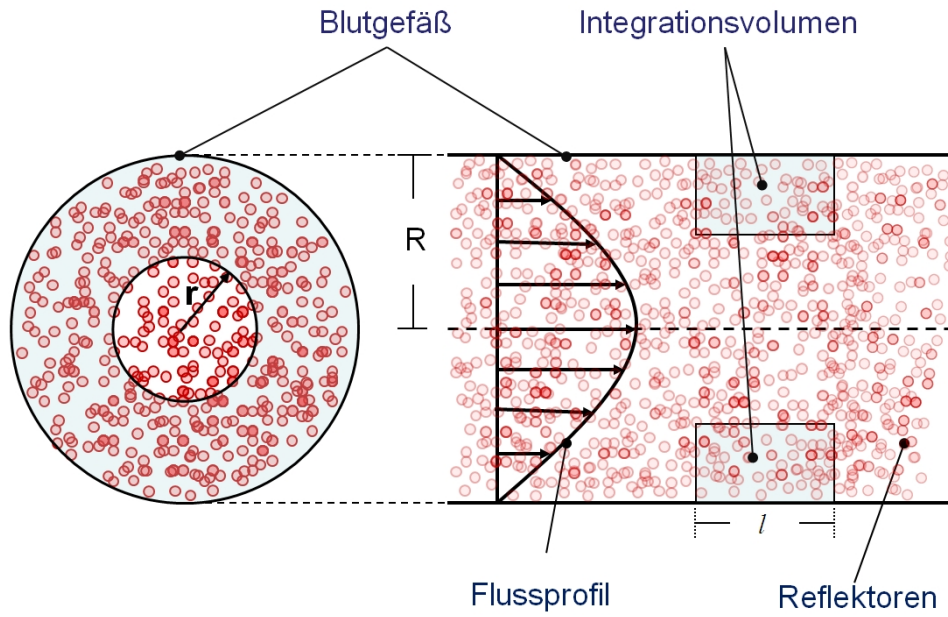


Abbildung 2.7: Verteilung der Reflektoren in einer Röhre.

digkeit kleiner als v_1 außerhalb des Radius r bewegen.

Für die Partikeldichte als Funktion in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit gilt:

$$p_v(v) = \frac{dn_p(v < v_1)}{dv} = l\pi\rho_p \frac{d(R^2 - r^2)}{dv} = -2l\pi\rho_p r \frac{dr}{dv}. \quad (2.2.14)$$

Unter Verwendung des Geschwindigkeitsprofils aus Gleichung (2.2.12) folgt aus Umformung nach r und Differenzierung nach dv :

$$\frac{dr}{dv} = -R \left(1 - \frac{v}{v_0}\right)^{\frac{1}{p_0}-1} \frac{1}{v_0 p_0}.$$

Einsetzen in Gleichung (2.2.14) und einfache Umformungen ergeben

$$p_v(v) = \frac{2lR^2\pi\rho_p}{p_0 v_0} \frac{1}{\left(1 - \frac{v}{v_0}\right)^{1-\frac{2}{p_0}}}. \quad (2.2.15)$$

Wird vereinfachend in Gleichung (2.2.13) der innere Radius $r = 0$ gesetzt, so gilt für die Gesamtzahl an Partikeln:

$$n_t = l\pi\rho_p R^2.$$

Durch Normalisierung der Verteilung der Partikel gilt:

$$p_n(v) = \frac{p_v(v)}{n_t} = \frac{2}{p_0 v_0 \left(1 - \frac{v}{v_0}\right)^{1 - \frac{2}{p_0}}}.$$

Die Formel wird nun in Bezug zu den Frequenzen aus der Gleichung (2.2.9) gesetzt. Somit lässt sich das normalisierte Energieverteilungsspektrum wie folgt darstellen:

$$G(f_d) = \begin{cases} \frac{2}{p_0 f_{max} \left(1 - \frac{f_d}{f_{max}}\right)^{1 - \frac{2}{p_0}}}, & \text{für } 0 < f_d < f_{max} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.2.16)$$

$$f_{max} = \frac{2v_0 f_0}{c} \cos(\theta). \quad (2.2.17)$$

Durch die Herleitung der obigen Gleichung (2.2.16) aus Gleichung (2.2.9) wird der Zusammenhang zwischen Energiedichtespektrum und Geschwindigkeitsverteilung im Dopplersystem verständlich.

Wie oben eingeleitet entspricht der konstante zeitliche Abstand zweier Messungen dem Kehrwert der Pulswiederholfrequenz f_{PRF} :

$$t = t_{PRF} = \frac{1}{f_{PRF}}.$$

Aus der Gleichung ist zu erkennen, dass eine kurze Pulsdauer, bzw. eine große Bandbreite zu einer schlechten Frequenzauflösung führt, da die Auflösung Δf der

einzelnen Spektrallinien dem Kehrwert der Pulsdauer T_t entspricht:

$$\Delta f = \frac{1}{T_t}.$$

Aus der Gleichung ist abzuleiten, dass die Spektralaufösung dem Kehrwert der Gesamtmesszeit T zur Erzeugung des Spektrums entspricht:

$$f_{min} = \frac{1}{T} = \frac{1}{Nt_{PRF}} = \frac{f_{PRF}}{N}.$$

Daher ist die Spektralaufösung des Dopplerspektrums beschränkt und umgekehrt proportional zur Gesamtmesszeit $1/Nt_{PRF}$.

2.3 Signaltheoretische Grundlagen

Zunächst wird auf die physikalischen Besonderheiten und Probleme bei der Signalauswertung eingegangen, um anschließend die wesentlichen mathematischen Methoden und Algorithmen zur Informationsgewinnung vorzustellen.

Für die Signalanalyse wird das Signal in der Regel digitalisiert. Daher wird im Folgenden schwerpunktmäßig auf digitale Signalverarbeitung eingegangen und analoge Signaltheorie nur zur theoretischen Unterstützung am Rande erwähnt.

2.3.1 Signal-Modulation und Demodulation

Die (Doppler-)Spektralanalyse ist die Untersuchung der Frequenzverteilung der reflektierten Echos von sich bewegenden Teilchen. Wie in Abschnitt 2.1.2 erläutert, sind die empfangenen Echo-Frequenzen durch die zum Schallkopf relative Bewegung des Blutes frequenzverschoben. Durch die Transformation des emp-

fangenen Signals von dem Zeitraum in den Frequenzraum, wird das durch die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten der Teilchen erzeugte Dopplerfrequenzspektrum gewonnen (siehe Abschnitt 2.3.3). Das Frequenzspektrum entspricht der Geschwindigkeitsverteilung des Blutes an einem bestimmten Ort.

Beim Ultraschallsignalträger des Senders handelt es sich um eine sinusförmige Schwingung mit der Trägerfrequenz f_T und der Periodendauer T . Sie kann daher mit

$$x(t) = \check{x}_T \cdot \cos(\omega_T t + \varphi_T)$$

beschrieben werden, wobei \check{x}_T der Amplitude, ω_T der Kreisfrequenz und φ_T dem Phasenwinkel des Signals entspricht [Jen96, EM00].

Weiter gilt für die Beziehung der Kreisfrequenz zur Sendefrequenz:

$$\omega_T = 2\pi f_T = 2\pi \frac{1}{T}.$$

Durch die Wechselwirkungen der ausgesendeten Ultraschallwelle mit den Medien (nicht zuletzt das Blut und die Blutkörperchen) kommt es zu Modulation der Welle, sowohl in der Amplitude als auch in der Phase. Bei dem empfangenen Signal handelt es sich daher um eine komplexe niederfrequente Modulation des ausgesandten Ultraschallsignals. Das bedeutet, dass das niederfrequente Dopplersignal auf der hochfrequenten Trägerwelle des Ultraschallsignals liegt und formal beschrieben werden kann durch

$$x(t) = a(t) \cdot \cos(\omega_T t + \varphi(t)).$$

Die Amplitudenmodulation $a(t)$ des Ultraschallsignalträgers ist bedingt durch die zeitabhängige Dämpfung der Empfangsleistung. Die Abnahme der Intensität des

Schallstrahls auf der Strecke von Sender zu Empfänger ist auf unterschiedliche Faktoren zurückzuführen: Ein Teil wird verursacht von der Reflexion, Streuung und Aufweitung des Schallstrahls. Hauptsächlich aber ist die Amplitudenmodulation durch Absorption begründet. Diese entsteht durch die Umwandlung von Schallenergie in Wärme und nimmt mit der zurückgelegten Wegstrecke exponentiell zu.

Die Phasenmodulation des Ultraschallsignalträgers ist auf eine Veränderung der Laufzeit zwischen Sender und Empfänger zurückzuführen, was hauptsächlich durch eine sich verändernde Schallgeschwindigkeit c bedingt ist (siehe Abschnitt 2.2.1).

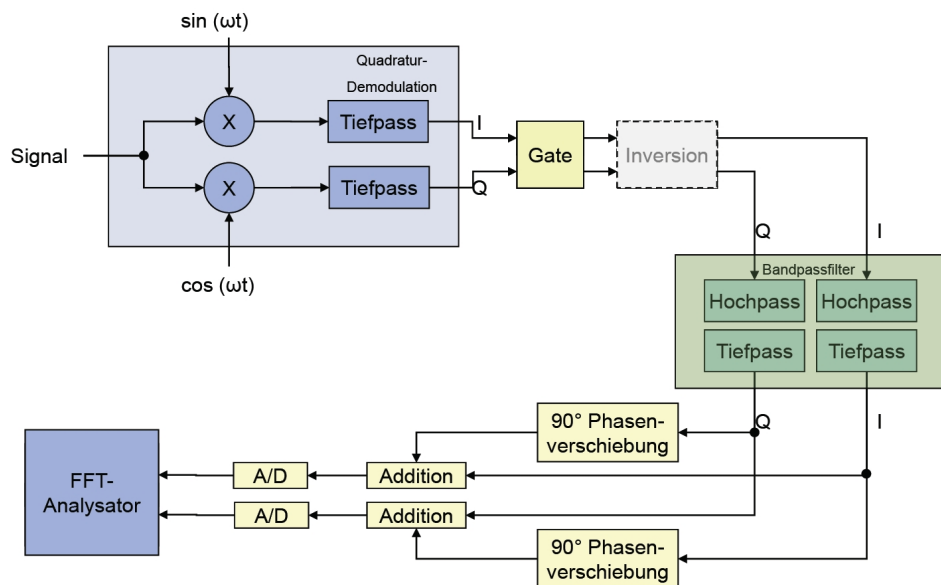


Abbildung 2.8: Box Quadratur-Demodulation des Dopplerechosignals.

Zur weiteren Informationsauswertung wird das modulierende Signal wieder von der Trägerwelle getrennt (Demodulation). Dies kann direkt im Ultraschallgerät oder bei der Verarbeitung der RF-Datei am Computer erfolgen [HBTv99, Nie02]. Wird das analoge Signal im Ultraschallgerät demoduliert, so erfolgt dies beim

CW-Doppler kontinuierlich, beim PW-Doppler und beim FKDS nur auf einzelnen Stützstellen.

Das Prinzip ist aber in allen Fällen das Gleiche: Durch kohärente Demodulation (siehe Abbildung 2.8) wird das empfangene Echo mit der nicht modulierten Trägerwelle multipliziert und tiefpassgefiltert [Jen96]. Um die Richtungsinformation zu erhalten, muss die Demodulation doppelt durchgeführt werden. Die nach der Tiefpassfilterung an den Ausgängen erhaltenen Signale enthalten nur noch die Frequenzen in der Größenordnung der Dopplerverschiebung und entsprechen dem Realteil und dem Imaginärteil des komplex modulierten Eingangssignals. Daraus lassen sich die Phasen- und die Amplitudenverschiebung getrennt berechnen.

Der erste Kanal (Q) multipliziert das Empfangssignal mit dem Hilfsträgersignal $\cos(\omega_H t)$, der zweite Kanal (I) parallel dazu mit dem um $\pi/2$ verschobenen Hilfsträgersignal $\sin(\omega_H t)$, wobei hier ω_H die gewählte Mittenfrequenz ist. Das Signal lässt sich nun beschreiben durch

$$\begin{aligned} r(t) &= x(t) \cos(\omega_H t) = a(t) \cdot \cos(\omega_T t + \varphi(t)) \cdot \cos(\omega_H t), \\ s(t) &= x(t) \sin(\omega_H t) = a(t) \cdot \cos(\omega_T t + \varphi(t)) \cdot \sin(\omega_H t). \end{aligned}$$

Umformungen der Gleichungen ergeben:

$$\begin{aligned} r(t) &= \frac{1}{2} a(t) [\cos((\omega_H - \omega_T) t - \varphi(t)) + \cos((\omega_H + \omega_T) t + \varphi(t))], \\ s(t) &= \frac{1}{2} a(t) [\sin((\omega_H - \omega_T) t - \varphi(t)) + \sin((\omega_H + \omega_T) t + \varphi(t))]. \end{aligned}$$

Durch die Tiefpassfilterung werden die beiden Terme $\cos((\omega_H + \omega_T) t + \varphi(t))$ und $\sin((\omega_H + \omega_T) t + \varphi(t))$ unterdrückt. Wird die Differenz der Kreisfrequen-

zen dargestellt durch $\Delta\omega = \omega_H - \omega_T$, so können die gefilterten Signale dargestellt werden durch

$$\begin{aligned} u(t) &= \frac{1}{2} a(t) \cos(\Delta\omega t - \varphi(t)), \\ w(t) &= \frac{1}{2} a(t) \sin(\Delta\omega t - \varphi(t)). \end{aligned}$$

Dies zeigt, dass die erhaltenen Signale sich nur durch eine 90° -Phasenverschiebung unterscheiden. Sie stellen den Realteil und den Imaginärteil des Dopplersignals dar (siehe Abbildung 2.9):

$$s(t) = u(t) + jw(t) = \frac{1}{2} a(t) \cdot e^{j(\Delta\omega t - \varphi(t))}.$$

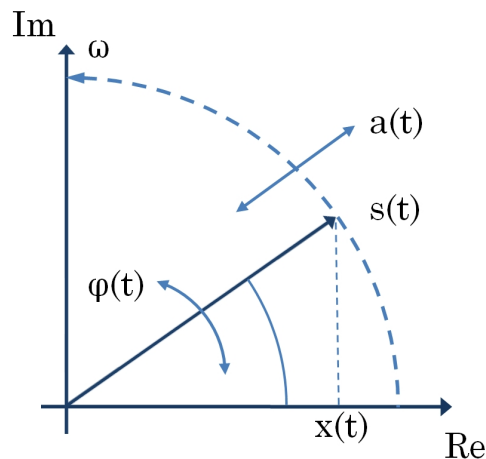


Abbildung 2.9: Darstellung des Signals in der komplexen Zahlenebene.

Die Komponenten u, w werden I- (Direkt, Kosinus-) und Q- (Quadratur-, Sinus-) Komponenten genannt. Je nach Flussrichtung eilt dadurch die eine Komponente der anderen voraus. Aufgrund dieser Vorgehensweise wird dieses Verfahren auch als Quadraturdemodulation bezeichnet.

Die Amplitudenmodulation kann bestimmt werden durch

$$a(t) = \sqrt{u(t)^2 + w(t)^2}$$

und die Phasenmodulation durch

$$\Delta\omega t - \varphi(t) = \arctan\left(\frac{w(t)}{u(t)}\right).$$

Der in der Phasenrekonstruktion enthaltene Anteil $\Delta\omega = \omega_H - \omega_T$ kann durch Synchronisation des Hilfsträgers ω_H mit dem Ultraschallsignalträgers ω_T unterdrückt werden.

Anschließend werden für die Dopplerspektralanalyse die I- und Q-Signale durch ein Zeittor (z. B. ein Hamming-Fenster) gefiltert, so dass die nicht aus dem Messfenster stammenden Signale entfallen (siehe Abbildung 2.8). Bei Bedarf wird das Dopplerspektrum invertiert. Durch anschließende Bandpassfilter werden mit dem Tiefpassfilter die Frequenzen oberhalb der halben Pulswiederholfrequenz (PRF) und mit einem Hochpassfilter die Frequenzen unterhalb einer selbst gewählten Schwelle entfernt.

Der letzte Schritt der Verarbeitung des Signals ist das *Phase Domain Processing*. Hierbei werden die Signale um $\pi/2$ phasenverschoben und anschließend kreuzweise addiert, so dass das Signal der jeweils nicht vorliegenden Flussrichtung gleich Null ist und eine klare Trennung des Vorwärts- und Rückwärtsflusses erhalten wird.

Wurde die Demodulation auf dem analogen Signal durchgeführt, können die Frequenzen im Anschluß entweder analog/digital (A/D) gewandelt und einem FFT-Spektralanalysator zugefügt oder auch zur Doppler-Stereo-Tonausgabe weiterverarbeitet werden.

2.3.2 Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Im Kontext der Signalverarbeitung wird mit Rauschen alles Unerwünschte und im Gegensatz dazu als Signal alles Erwünschte bezeichnet. Rauschen tritt in fast allen Messsystemen auf und ist oft ein limitierender Faktor in der Leistung des Signalverarbeitungsgerätes. Die Varianz eines medizinischen Geräts basiert im Grunde auf vier verschiedenen Ursachen: physiologische Schwankungen, äußere Einflüsse, Artefakte und elektronisches Rauschen. Im Gegensatz zu den anderen Ursachen des Rauschens sind Ursprung und Eigenschaften des elektronischen Rauschens oft bekannt. Es wird in zwei Klassen unterschieden: Thermisches (Johnson) Rauschen und Schrotrauschen [Sem04].

Beide Arten von Rauschen erstrecken sich über ein breites Spektrum von Frequenzen und werden auch als weißes Rauschen bezeichnet: Ein kontinuierlicher Zufallsprozess $w(t)$, mit $t \in \mathbb{R}$, wird genau dann weißes Rauschen (*white noise*) genannt, wenn für den Erwartungswert

$$\mu_w = \mathbb{E}\{w\} = 0$$

und für die Autokorrelation

$$R_{ww} = \mathbb{E}\{ww^T\} = \sigma^2 \mathbf{I}$$

gilt. Die Standardabweichung σ entspricht dem Effektivwert (Root-Mean-Square, RMS) der Rauschspannung.

Thermisches Rauschen (gemessen in Ampère) wird durch die thermische Bewegung der Elektronen und durch die Brown'sche Molekularbewegung der Ladungsträger verursacht. Daher ist es proportional zum Widerstand und der Temperatur des Halbleiters. Die Rauschspannung U_J kann nach dem Nyquist-Rausch-

Theorem [Nyq28b] in einem Frequenzintervall $\Delta\xi$ beschrieben werden:

$$U_J = \sqrt{4k_B T_K R \Delta\xi},$$

wobei hier R den Widerstand in Ohm, T_K die Temperatur in Grad Kelvin sowie k_B die Boltzmann Konstante ($k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$) bezeichnet. $\delta\xi$ ist die Bandbreite der Frequenzen, die das Messsystem passieren. Da sich thermisches Rauschen gleichmäßig über alle Frequenzen erstreckt, ist es nicht möglich, die Spannung oder Stromstärke zu berechnen, ohne vorher die Frequenzbandbreite festzulegen.

Schrotrauschen ist ein Flussrauschen und ist daher proportional zur Grundstromstärke (I_b) durch einen Halbleiterübergang:

$$U_S = \sqrt{2qI_b \Delta\xi / R^2}.$$

Hier bezeichnet q die Ladung eines Elektrons ($1,662 \cdot 10^{-19} \text{ C}$).

Durch wiederholte Messungen werden mehrere Zufallsvariablen erzeugt. Werden diese kombiniert oder addiert, so entspricht die erhaltene Zufallsvariable dem Mittelwert der individuellen Erwartungswerte, da es sich hierbei um einen erwartungstreuen Schätzer handelt (siehe [FKPT07]). Auch die Varianz ist ein erwartungstreuer Schätzer und daher entspricht die Varianz der neuen Zufallsvariablen dem Mittelwert der einzelnen Varianzen:

$$\bar{\sigma}^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma_i^2.$$

Da für die Summe der Standardabweichungen gilt, dass

$$\sum_{i=1}^N \sigma_i = \sqrt{N \bar{\sigma}^2},$$

folgt nun für die Mittelwerte der Standardabweichungen (MSD):

$$MSD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma_i = \frac{1}{N} \sqrt{N \bar{\sigma}^2} = \frac{\bar{\sigma}}{\sqrt{N}}.$$

Dies bedeutet, dass durch die Mittelwertbildung von Rauschen aus verschiedenen Quellen oder Beobachtungen die Standardabweichung des Rauschens abnimmt.

Das relative Verhältnis von Signal zu Rauschen in einer Welle wird normalerweise anhand des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) quantifiziert. Das Verhältnis der Effektivwerte (RMS) wird meistens in Dezibel (db) ausgedrückt:

$$SNR = 20 \log \left(\frac{Signal}{Rauschen} \right).$$

2.3.3 Die Fouriertransformation

„Fourier’s theorem is not only one of the most beautiful results of modern analysis, but it may be said to furnish an indispensable instrument in the treatment of nearly every recondite question in modern physics.“
Lord Kelvin (1867)

Aufgrund der Dopplerverschiebung sind im reflektierten Signal andere Frequenzen enthalten als in dem entsendeten Signal. Wie in Kapitel 2.2 erläutert, entsprechen die Frequenzen den Flussgeschwindigkeiten und die Intensität der Frequenz ist korreliert zur Anzahl an Partikeln, die sich in der jeweiligen Geschwindigkeit

bewegen. Die Bestimmung der Frequenzen, die in einer Welle enthalten sind, wird Spektralanalyse genannt. Um das Spektrum einer Welle zu erhalten gibt es viele unterschiedliche Methoden. In dieser Arbeit wurden zur Analyse der Doppelsignale Algorithmen verwendet, die auf der Fouriertransformation basieren, auf die im Folgenden eingegangen wird. Bei der Fouriertransformation wird das Signal in eine Summe von trigonometrischen Funktionen unterschiedlicher Frequenzen zerlegt.

Mathematische Herleitung und Definition

Die Theorie der trigonometrischen Reihen wurde von Fourier (1768-1830) entwickelt und zum ersten Mal in seinem Buch *La Théorie analytique de la chaleur* (1822) veröffentlicht. Ursprünglich hatten jedoch bereits Daniel Bernoulli (1700-1782) und Leonhard Euler (1707-1783) diese Idee zur Behandlung der schwingenden Saite entwickelt. Die Kernaussage ist, dass trigonometrische Reihen $\mathcal{T}_n(t)$ eine beliebig genaue Approximation stetiger, periodischer Funktionen $f(t)$ ermöglichen (zur Diskussion von Unstetigkeitsstellen siehe [GWR98]). Die von Attinger et al. bereits 1966 durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass die Strömungen von Blutflüssen hinreichend stetig und periodisch sind, so dass die Grundbedingungen erfüllt sind und die Fouriertransformation bei Blutflüssen angewendet werden kann [AAM66].

Das trigonometrische Polynom $\mathcal{T}_n(t)$ mit $\text{Grad} \leq n$, ist eine mit komplexen Koeffizienten c_k gebildete Funktion [Kön90] der Form

$$\mathcal{T}_n(t) = \sum_{k=-n}^n c_k e^{ikt}, \quad \text{mit } t \in \mathbb{R}. \quad (2.3.1)$$

Es ist aus der Gleichung (2.3.1) leicht zu erkennen, dass Summen und Produkte

trigonometrischer Polynome wieder trigonometrische Polynome bilden. Die Entwicklung einer Funktion $f(t)$ in eine trigonometrische Reihe $\mathcal{T}_n(t)$ wird Fouriertransformation genannt. $\mathcal{T}_n(t)$ heißt Fouriertransformierte von f zum Grad n .

Unter Verwendung der Gleichung $e^{ikt} = \cos kt + i \sin kt$ und durch Einsetzen von Koeffizienten der Form

$$c_0 = \frac{a_0}{2}, \quad c_k = \frac{1}{2}(a_k - ib_k), \quad c_{-k} = \frac{1}{2}(a_k + ib_k), \quad (2.3.2)$$

kann das Polynom $\mathcal{T}_n(t)$ in die sogenannte reelle Form

$$\mathcal{T}_n(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^n (a_k \cos kt + b_k \sin kt) \quad (2.3.3)$$

überführt werden.

Umgekehrt kann durch Verwendung der Orthogonalitätsrelationen

$$\int_0^{2\pi} e^{i\mu t} \cdot e^{-i\nu t} dt = \begin{cases} 2\pi, & \text{falls } \mu = \nu, \\ 0, & \text{falls } \mu \neq \nu, \end{cases} \quad \mu, \nu \in \mathbb{Z}$$

gezeigt werden, dass

$$c_k = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \mathcal{T}_n(t) e^{-ikt} dt \quad (2.3.4)$$

gilt. Dies bedeutet, dass die Koeffizienten c_k , und damit auch die a_k und b_k , wiederum durch die Funktion $\mathcal{T}_n(t)$ eindeutig bestimmt sind.

Bezeichnet $\mathcal{T}(t)$ die Reihe $\mathcal{T}_n(t)$ mit $n \rightarrow \infty$, so kann dies zusammenfassend in dem Approximationssatz periodischer Funktionen wie folgt definiert werden:

Zu jeder stetigen Funktion $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ mit der Periode 2π und jedem $\epsilon > 0$ gibt

es ein trigonometrisches Polynom \mathcal{T} für das gilt

$$|f(t) - \mathcal{T}(t)| \leq \epsilon, \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Der Beweis dieses Satzes ist analog zu dem Beweis des Weierstraß'schen Approximationssatzes, dass jede Funktion auf einem kompakten Intervall gleichmäßig durch Polynome approximiert werden kann [Kön90].

Bezeichnet nun $\mathcal{L}^1(2\pi, \mathbb{R})$ den Vektorraum der 2π -periodischen komplexwertigen und integrierbaren Funktionen auf \mathbb{R} .

In Verallgemeinerung von Gleichung (2.3.4) ist der k -te Fourierkoeffizient einer Funktion $f \in \mathcal{L}^1(2\pi, \mathbb{R})$ definiert als die Zahl

$$\hat{f}(k) := \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(t) e^{-ikt} dt, \quad k \in \mathbb{Z}.$$

Das durch Verwendung dieser Fourierkoeffizienten gebildete trigonometrische Polynom

$$S_n f(t) := \sum_{k=-n}^n \hat{f}(k) e^{ikt} \quad (2.3.5)$$

wird als das n -te Fourierpolynom der Funktion f bezeichnet. Die Folge der Fourierpolynome $S_n f$ und auch die Grenzfunktion $S_\infty f := \sum_{k=-\infty}^{\infty} \hat{f}(k) e^{ikt}$ im Konvergenzfall werden als Fourierreihe bezeichnet. Hierbei bedeutet das Symbol $\sum_{-\infty}^{\infty}$ stets $\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{-n}^n$.

Aus der Darstellung der Koeffizienten in Gleichungen (2.3.2) gilt nach einfachen Umformungen

$$a_0 = 2c_0, \quad a_k = c_k + c_{-k}, \quad b_k = i(c_k - c_{-k}).$$

Analog kann das n -te Fourierpolynom $S_n f(t)$ aus Gleichung (2.3.5) mittels der Cosinus-Sinus-Summen-Darstellung geschrieben werden als

$$S_n f(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^n (a_k \cos kt + b_k \sin kt),$$

wobei weiter gilt

$$a_k = \hat{f}(k) + \hat{f}(-k) \text{ und } b_k = i \left(\hat{f}(k) - \hat{f}(-k) \right).$$

Aus der 2π -Periodizität von f folgt, dass

$$\begin{aligned} a_k &= \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(t) \cos kt dt, & k \in \mathbb{Z}_0 \\ b_k &= \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} f(t) \sin kt dt, & k \in \mathbb{Z}_+ \end{aligned}$$

wodurch sich die zwei weiteren nützlichen Folgerungen ergeben:

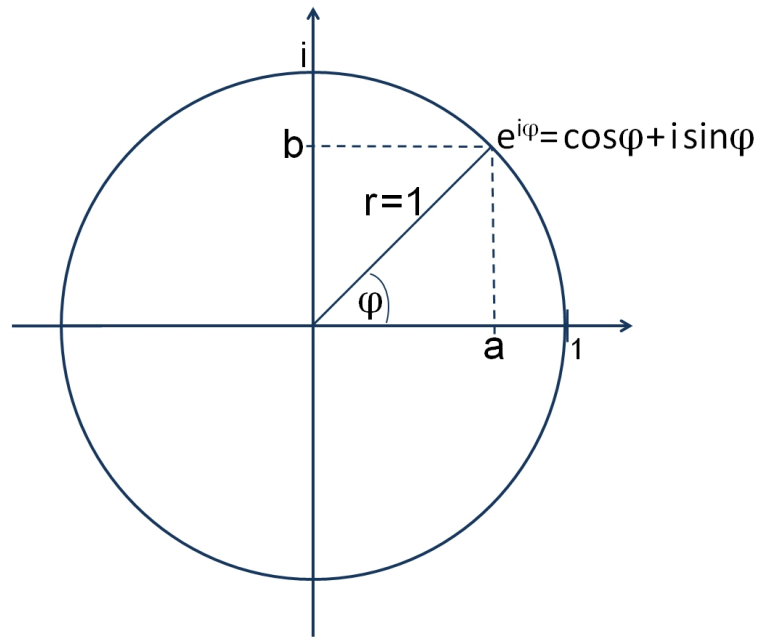
- für ungerades f sind alle $a_k = 0$ und
- für gerades f sind alle $b_k = 0$.

Die einzelnen zur Approximation von f verwendeten Sinus- und Kosinusfunktionen besitzen dabei im Allgemeinen unterschiedliche Amplituden.

Fourierreihen als Exponentialreihen mit komplexen Koeffizienten

Im Folgenden werden komplexe Zahlen der Gaußschen Zahlenebene der Form $z = a + ib$ betrachtet, die auf einem Kreis um den Nullpunkt mit Radius $r = \sqrt{a^2 + b^2}$ und Winkel $\varphi = \arctan(b/a)$ liegen [Bri97].

Es ist $a = r \cos(\varphi)$ und $b = r \sin(\varphi)$, vgl. Abbildung 2.10. Somit ist die Exponentialfunktion durch die Euler-Relation mit rein imaginären Argumenten wie

Abbildung 2.10: $e^{i\varphi}$ auf dem Einheitskreis.

folgt definierbar:

$$e^{i\varphi} := \cos \varphi + i \sin \varphi. \quad (2.3.6)$$

Einsetzen von $2\pi/N$ für den Winkel φ ergibt:

$$e^{2\pi i/N} = \cos(2\pi/N) + i \sin(2\pi/N),$$

weshalb $2\pi/N$ die N -te Einheitswurzel ist und die Funktion die Periode $N = 2\pi$ besitzt.

Im Komplexen kann eine reellwertige, komplex-differenzierbare Funktion $f(t)$ mit der Periode N auch durch ihre Laurent-Reihe in den Potenzen der komplexen Größe $e^{2\pi it/N}$ beschrieben werden [Sto99, SB00, Sin67]. Hierfür wird die Funktion $f(t)$ in einen geraden Anteil $g(t)$ und in einen ungeraden Anteil $u(t)$ zerlegt.

Die so enthaltene Aufspaltung $f(t) = g(t) + u(t)$ kann beschrieben werden als:

$$g(t) = \frac{a_0}{4} + \sum_{k=1}^{\infty} a_k \cos\left(k \frac{2\pi}{N} t\right) \quad \text{und} \quad u(t) = \frac{a_0}{4} + \sum_{k=1}^{\infty} b_k \sin\left(k \frac{2\pi}{N} t\right). \quad (2.3.7)$$

Wird $b_k := -i\beta_k$ definiert, kann $f(t)$ dargestellt werden als:

$$f(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^{\infty} \left(a_k \cos\left(k \frac{2\pi}{N} t\right) - i\beta_k \sin\left(k \frac{2\pi}{N} t\right) \right). \quad (2.3.8)$$

Durch Anwenden der verallgemeinerten Euler-Relation [Kön90]

$$u \cos z + iv \sin z = \frac{u+v}{2} e^{iz} + \frac{u-v}{2} e^{-iz} \quad (2.3.9)$$

und Einsetzen der primitiven N -ten Einheitswurzel und durch $\omega = e^{2\pi i/N}$, lassen sich die Summanden aus Gleichung (2.3.8) wie folgt darstellen:

$$\begin{aligned} & a_k \cos\left(k \frac{2\pi}{N} t\right) + i\beta_k \sin\left(k \frac{2\pi}{N} t\right) \\ &= \frac{a_k + \beta_k}{2} e^{\frac{2\pi i}{N} kt} + \frac{a_k - \beta_k}{2} e^{-\frac{2\pi i}{N} kt} \\ &= \frac{a_k + \beta_k}{2} \omega^{kt} + \frac{a_k - \beta_k}{2} \omega^{-kt}. \end{aligned}$$

Zusammenfassend lässt sich $f(t)$ nun in ein-eindeutiger Weise beschreiben durch:

$$f(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} c_k \omega^{kt} \quad \text{mit} \quad c_0 = \frac{a_0}{2} \quad \text{und} \quad c_{\pm k} = \frac{a_k \pm i\beta_k}{2}. \quad (2.3.10)$$

Die stetige, periodische Funktion $f(t)$ ist folglich eindeutig durch die von $-\infty$ bis $+\infty$ laufende Folge ihrer Fourierkoeffizienten $(\dots, c_{-2}, c_{-1}, c_0, c_1, c_2, \dots)$ definiert. Daher kann die Folge der Fourierkoeffizienten c_k auch als Gewichte inter-

pretiert werden, mit denen die durch ω^{kt} gegebenen Frequenzanteile in $f(t)$ auftreten. Sie wird als Spektrum von $f(t)$ bezeichnet. Es kann daher immer anstatt der kontinuierlichen Funktion im Zeitraum auch die diskrete Folge der Fourierkoeffizienten im Frequenzraum betrachten werden.

Die in der Gleichung (2.3.10) auftretenden Basisfunktionen ω^{kt} haben die Periode $N/|k|$ ($\forall k \neq 0$), da gilt

$$\omega^{k(t+N/|k|)} = \begin{cases} \omega^{kt} \cdot \omega^{+N} = \omega^{kt} \cdot e^{+2\pi i N/N}, & \text{für } k > 0 \\ \omega^{kt} \cdot \omega^{-N} = \omega^{kt} \cdot e^{-2\pi i N/N}, & \text{für } k < 0 \end{cases} = \omega^{kt}. \quad (2.3.11)$$

Diese Symmetrie zwischen Zeit- und Frequenzraum wird in der Mathematik als Dualität bezeichnet [MS00]. Der Zeitraum bildet einen Dualraum zum Frequenzraum und umgekehrt [Fis97]. Die Fouriertransformation ist ein Isomorphismus zwischen den beiden Räumen. Dies bildet die theoretische Grundlage dafür, dass die Dimensionen der beiden Räume einander entsprechen. Weiter gilt, dass jede Sinuskurve im Zeitraum einem Punkt in Frequenzraum und umgekehrt jeder Punkt im Zeitraum einer Sinuskurve im Frequenzraum entspricht. Weiter ist die Transformation zwischen den beiden Räumen eindeutig und die Fouriertransformierte der Fouriertransformierten entspricht wieder der Identität [Sin67].

2.3.4 Anwendung der Fouriertransformation zur Signalverarbeitung

Im Folgenden werden vorerst periodische Funktionen $f(t) = f(t + kN)$, mit $k \in \mathbb{Z}$, auf einem kontinuierlichen (reellen) Argumentationsbereich betrachtet.

Diskretisierung des Signals

Wie bei den technischen Grundlagen des Ultraschallgerätes in Abschnitt 2.1.3 bereits erwähnt, wird das analoge Ultraschallsignal zur Weiterverarbeitung am Computer digitalisiert. Durch zeitliches Abtasten wird das analoge Signal $f(t)$ in ein zeitdiskretes Signal $\phi(n)$ transformiert. Das so entstandene zeitdiskrete Sample $[\phi(0), \phi(1), \dots, \phi(N-1)]$ kann als Zahlenvektor aufgefasst werden, bei dem jede Zahl der Amplitude des Schalls zu einem bestimmten Zeitpunkt entspricht (siehe z. B. [LOPR97]). Hierbei entspricht die Position im Vektor dem relativen Zeitpunkt und die Länge des Vektors N entspricht der Anzahl an Samples im Zeitraum. Der relative Zeitpunkt entspricht der Multiplikation des Abtastintervalls T_s mit der Position des n -ten Elementes:

$$\phi(n) = f(nT_s), \quad n = 0, 1, \dots, N-1. \quad (2.3.12)$$

Mathematisch betrachtet entspricht der Abtastprozess der Faltung der analogen Wellenform mit einer sich wiederholenden Reihe kurzer Impulse (den Abtastfunktionen). Die ideale Abtastfunktion ist der Dirac-Stoß, der unendlich kurz ist, jedoch eine normierte Energie von 1 hat [Kön97]. Die Abtastfunktion kann somit beschrieben werden durch :

$$S(n) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta(n - kT_s). \quad (2.3.13)$$

Das Abtastintervall entspricht dem Kehrwert der Abtastfrequenz: $T_s = 1/f_s$.

Die abgetastete Funktion $\phi(n)$ ergibt sich nun aus der Multiplikation der analogen Wellenform $f(t)$ mit der Abtastfunktion (Gleichung (2.3.12) und Gleichung

(2.3.13)):

$$\phi(n) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} f(nT_s) \delta(n - kT_s). \quad (2.3.14)$$

Die Berechnung des Frequenzspektrums des Abtastvorgangs, das durch Gleichung (2.3.13) beschrieben wird, vereinfacht sich, da die Multiplikation im Zeitraum der Faltung im Frequenzraum entspricht und umgekehrt. Daher entspricht der Spektrumfrequenzcharakter der abgetasteten Funktion der Faltung des analogen Wellenspektrums mit dem Spektrum der Abtastfunktion.

Das von Harry Nyquist bereits im Jahr 1928 formulierte, aber erst 1949 von Claude E. Shannon bewiesene *Nyquist-Shannon-Theorem* besagt, dass jede Sinuskurve eindeutig rekonstruiert werden kann, sobald sie mit mindestens zwei äquidistanten Punkten über eine Periode abgetastet wurde [Nyq28a, Sha49]. Die Abtastfrequenz muss daher mindestens der doppelten Sinusfrequenz entsprechen ($f_s \geq 2f_{\text{Sinuskurve}}$). Ist dies nicht erfüllt, wird die Funktion, wie in Abbildung 2.11 verdeutlicht, nicht richtig abgetastet. Ist die Abtastfrequenz zu klein, so entspricht die rekonstruierte Funktion (in rot) nicht der ursprünglichen Frequenz (hier in grau dargestellt). Dies wird als Aliasing bezeichnet. Die mögliche Bandbreite der Abtastfrequenz ist technisch durch die Leistungsfähigkeit der Soundkarte begrenzt.

Wird wie oben ein stetiges 2π -periodisches Signal mittels der Fouriertheorie als trigonometrisches Polynom $\mathcal{T}_n(t)$ durch Addition von gewichteten Sinus- und Kosinuskurven dargestellt, siehe Gleichung (2.3.3), so lässt sich das Nyquist-Theorem auf beliebige kontinuierlich periodische Wellenformen übertragen. Jedes Signal kann daher eindeutig rekonstruiert werden, sobald die Abtastrate mindestens doppelt so groß ist wie die höchste Frequenz im Signal ($f_s \geq 2f_{\text{max}}$). Enthält ein Signal Frequenzen, die größer sind als die Abtastrate f_s , wird das Si-

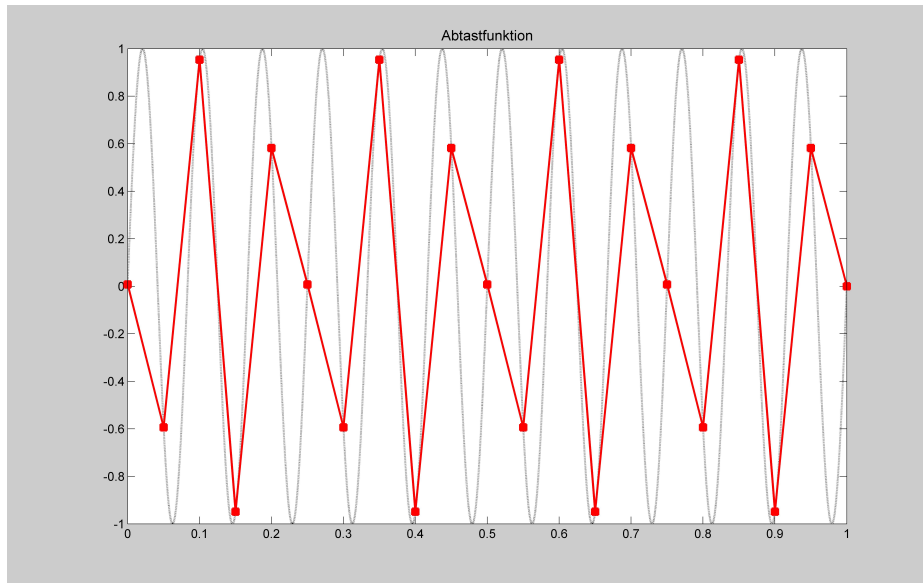


Abbildung 2.11: Darstellung der fehlerhaften Signalabtastung bei zu geringer Abtastfrequenz.

gnal nicht richtig erfasst und es kommt zum Aliasing [EM00, Sem04, Jen96].

Mittels des oben eingeleiteten Satzes von Fourier können viele (auch teilweise unstetige) Funktionen $f(t)$ mit der Periode N als (eventuell auch unendliche) gewichtete Summe periodischer Basisfunktionen dargestellt werden. Insbesondere gilt, dass jede Funktion, die auf einem endlichen Intervall stetig definiert ist, nach periodischer Fortsetzung durch eine Fourierreihe, dargestellt werden kann.

Wird ein Signal im Frequenzraum dargestellt, so vereinfacht sich häufig die Modifizierung der Frequenzen. Anschließend können diese wieder rücktransformiert werden. So können beispielsweise bestimmte Frequenzen abgeschnitten oder entfernt werden, um Verunreinigungen im Signal zu entfernen. Dies wird als Filtern bezeichnet.

Die Funktionen $\sin\left(k\frac{2\pi}{N}t\right)$ und $\cos\left(k\frac{2\pi}{N}t\right)$ haben, mit $k = 0, \dots, N$, die Perioden N/k . Sie ergeben Funktionen mit der Grundperiode N sowie den k -ten Bruch-

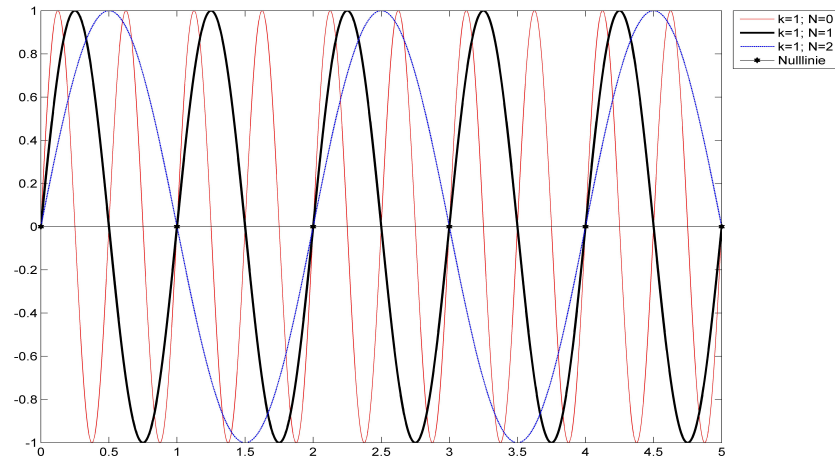


Abbildung 2.12: Darstellung der Grundfunktion $\sin(2\pi tk/N)$. Mit $k = 1$ konstant und N variabel. Die Grundschwingung mit $N = 1$ und $k = 1$ ist in schwarz dargestellt.

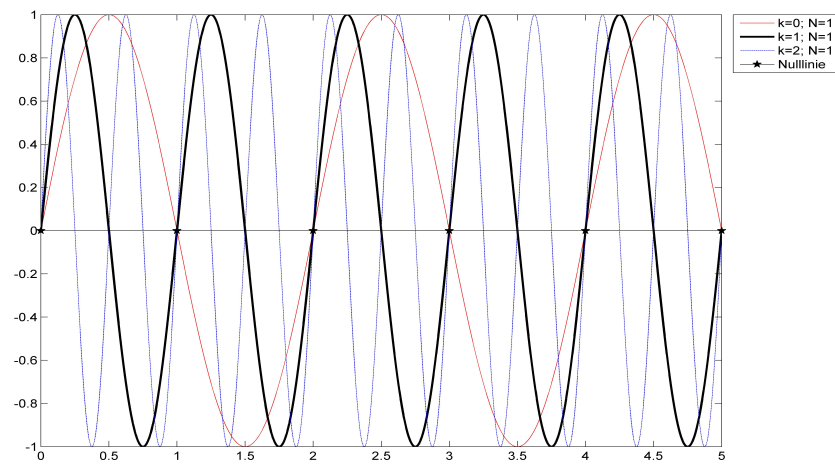


Abbildung 2.13: Darstellung der Grundfunktion $\sin(2\pi tk/N)$. Mit $N = 1$ konstant und Veränderung von k . Die Grundschwingung mit $N = 1$ und $k = 1$ ist wieder in schwarz dargestellt.

teilen von N . In Grafik 2.12 sind die Sinuskurven bei festem $k = 1$ und für $N = 0,5; 1; 2$ abgebildet. Grafik 2.13 stellt die Veränderungen der Schwingungen bei festem $N = 1$ und $k = 0,5; 1; 2$ dar.

Wie in Gleichung (2.3.7) gezeigt, ist es nicht ausreichend, nur die Sinus- oder nur die Kosinusfunktionen zu verwenden, da diese entweder nur die geraden oder nur die ungeraden Funktionen darstellen können. Diese Grundfunktionen ergeben harmonische Schwingungen der Wellenzahl k . Somit entfallen k Wellen der Funktion mit dem Argument $k(2\pi/N)t$ auf eine Grundperiode N . Die Kreisfrequenz $(2\pi/N)$ wird im Allgemeinen mit ω bezeichnet, die $k\omega$ (die harmonischen Oberschwingungen) werden auch harmonische Obertöne genannt [LOPR97].

Nun wird wieder die Funktion $f(t)$ mit der Periode N in ihrer allgemeinen Reihendarstellung (siehe Gleichung (2.3.8)) betrachtet:

$$f(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^{\infty} (b_k \sin(k\omega t) + a_k \cos(k\omega t)). \quad (2.3.15)$$

Aus der Darstellung wird ersichtlich, dass der k -te Index der Fourierkoeffizienten ($e^{-2\pi i k t / N}$) den k -ten Basisvektor der Funktion beschreibt. Im reellen Anteil $\cos(2\pi k t / N)$ (mit $t = 0, 1, 2, \dots, N - 1$) wiederholt sich nach 2π die Funktion (hier bei $kt/N = 1$ oder $t = N/k$) und es gilt, dass exakt k Wiederholungen in ein Segment der Länge N passen. Der k -te Basisvektor hat so k Perioden pro Zwischenspeicher. Das zum Zwischenspeicher korrespondierende Zeitintervall hängt von der Abtastgeschwindigkeit ab. Bezeichnet sps die Anzahl an Abtaststellen pro Sekunde (Samplerate), dann entspricht sps/N der Anzahl an Datenblöcken (abgetasteten Signalstücken) pro Sekunde. Somit entspricht $k \cdot sps/N$ der Anzahl an Perioden pro Sekunde und somit der Frequenz.

Aufgrund der auf dem ganzen Gebiet oszillierenden Kosinus- oder Sinus-Funk-

tionen ermöglicht die Fourieranalyse keine räumliche Ortsbestimmung der Oszillationen. Dieses Problem kann zum Beispiel anhand von Basisfunktionen, die auf stückweise konstanten Intervallen definiert sind ('Multiresolutions Analysis'), umgangen werden [DJKP07]. Hierbei ist jedoch die Frequenzbestimmung weniger genau als bei der Fourieranalyse. Ist eine möglichst genaue Frequenzbestimmung und die Ortbestimmung notwendig, besteht die Möglichkeit, bei Untersuchungen zusätzlich B-Mode-Ultraschallbilder einzusetzen.

2.3.5 Die diskrete Fouriertransformation

Die diskrete Fouriertransformation (DTF) ist die Fouriertransformation des Signals, das wie in Gleichung (2.3.14) über die Zeit diskretisiert wurde. Das zeitdiskrete Signal wird hierbei aus dem Zeitraum in den Frequenzraum transformiert [She06, Bri97]. Ziel ist es, die Amplituden und Phasen der einzelnen Schwingungen genau zu analysieren und das Signal gegebenenfalls weiter zu verarbeiten oder anschließend durch eine inverse diskrete Fouriertransformation FT^{-1} wieder in den ursprünglichen Raum zurück zu transformieren. Da Faltungen im Zeitraum Multiplikationen im Frequenzraum (und umgekehrt) entsprechen, kann dies zu einer deutlichen Erleichterung der Operationen führen.

Im Folgenden soll das Signal $f(t)$ an N Stützabszissen t_0, t_1, \dots, t_{N-1} mit komplexen Stützordinaten f_0, f_1, \dots, f_{N-1} (mit $f_n = f(t_n) \in \mathbb{C}$) mittels Abtastung durch eine Funktion $\phi(t)$ der Periode N an den Stützstellen interpoliert werden. Wie oben gezeigt, kann die Funktion durch eine endliche Exponentialsumme definiert werden. Es kann daher eine Folge von komplexen Zahlen c_0, \dots, c_{N-1} angegeben werden, so dass (unter der Berücksichtigung von $\omega = e^{2\pi i/N}$) gilt:

$$\phi(t) = \sum_{k=0}^{N-1} c_k \omega^{kt}. \quad (2.3.16)$$

Nun gilt an ganzzahligen Argumenten t_n mit $t_n \in \mathbb{Z}$, dass $\phi(t_n) = f_n$ und damit weiter:

$$f_n = \sum_{k=0}^{N-1} c_k \omega^{kt_n} \quad \text{mit} \quad t_n = 0, 1, \dots, N-1.$$

Dies ist eine interpolierende Darstellung für das Signal $f(t)$ mit nur endlich vielen Frequenzen (Anteil mit endlichen vielen Perioden) und einem konstanten Anteil c_0 [Sto99].

Aufgrund der Tatsache, dass die Fourierwellen $(\sin(kt), \cos(kt))$ ein orthogonales System bilden, lassen sie sich durch geeignete Vorfaktoren zu einer Orthonormalbasis des N -dimensionalen Raumes umformen. Somit kann die Transformation auf diese N Vektoren als eine Projektion in einen Raum, der mehr Informationen enthält als der Originalraum, verstanden werden. Die zur Projektion verwendeten Koeffizienten sind die Fourierkoeffizienten.

Umgekehrt kann anhand dieser Koeffizienten die ursprüngliche Wellenform rekonstruiert werden. Dabei wird jeder Basisvektor mit den dazugehörigen Fourierkoeffizienten multipliziert und anschließend die Summe über alle Vektoren gebildet. Der so erhaltene N -dimensionale Vektor entspricht exakt der ursprünglichen Wellenform. Insofern ist eine Schallwelle, wie aus Gleichung (2.3.3) zu sehen, als Summe der von ihr enthaltenen Basisfrequenzen zu verstehen.

Für das in Gleichung (2.3.16) definierte trigonometrische Polynom $\phi(t)$ gilt

$$\phi(t_n) = f_n, \quad \text{mit } t_n = 0, 1, \dots, N-1$$

für komplexe f_n genau dann, wenn gilt:

$$c_k = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} f_n \omega^{-nt} \quad \text{mit} \quad k = 0, \dots, N-1. \quad (2.3.17)$$

Die Abbildung $\mathcal{F} : \mathbb{C}^N \rightarrow \mathbb{C}^N$,

$$f = (f_0, f_1, \dots, f_{N-1}) \mapsto \mathcal{F}(f) := c = (c_0, c_1, \dots, c_{N-1}),$$

heißt diskrete Fouriertransformation (DFT). Die Umkehrung

$$c \mapsto f = \mathcal{F}^{-1}(c)$$

ist die Fouriersynthese [Sto99].

Wird der Vektor $\phi(t_n)$ in einem bestimmten Koordinatensystem interpretiert, so kann die Frequenzanalyse auch als Darstellen des gleichen Samplevektors (Stützordinatenvektors) in verschiedenen Koordinatensystemen verstanden werden.

Ziel bei der Spektralanalyse ist es, die Welle des Dopplerechos auszuwerten. Diese Welle ist durch ihr Amplitudenverhalten $f(t)$ eindeutig bestimmt, das eine Funktion in Abhängigkeit von der Frequenz $F(\omega)$ ist. In der hier vorliegenden diskreten Form müssen zu den diskreten Frequenzen $k\omega$ der einzelnen Sinus- und Kosinusfunktionen die Amplituden c_k bestimmt werden, die zusammengesetzt diese Wellenform ergeben.

Da f_n mit $n \in \mathbb{Z}$ reell und $c_0 = c_N$ ist folgt, dass c_k und c_{N-k} zueinander konjugiert komplex sein müssen.

Die Menge der Zahlen $\{c_k\}$ wird als das Fourierspektrum bezeichnet und die Elemente werden nach ihren Real- und Imaginärteilen getrennt ausgewertet. Die Menge ihrer Absolutbeträge $\{|c_k|\}$ ist das Amplitudenspektrum. Bei der Analyse von Signalen im Frequenzraum ist das Intensitätsspektrum oder Energiespektrum vom größten Interesse. Das Intensitätsspektrum ist die Menge der Betragsquadrate $\{|c_k|^2\}$ und entspricht der Summe aus den Quadraten der Real- und Imaginär-

teile von c_k , die die I- und Q- Komponenten des Dopplersignals sind. Wird die komplexe Zahl c_k in Form von $|c_k e^{i\phi_k}|$ geschrieben, lässt sich erkennen, dass die Menge der Zahlen $\{\phi_k\}$ das Phasenspektrum bilden [LOPR97].

Die Berechnung der N Summen c_k nach Gleichung (2.3.17) erfordert insgesamt $O(N^2)$ Multiplikationen, wodurch die DTF für sehr große N sich nicht mehr eignet.

Die theoretische Herleitung der Fouriertransformation in Gleichung (2.3.1), betrachtet eine Summation über bis zu „unendlich“ vielen Abtaststellen k (für $k \rightarrow \infty$), wodurch die Frequenzen unendlich hoch werden können. Um unendlich tiefe Frequenzen messen zu können, muss jedoch der Messzeitraum unendlich lang sein, was beim Ultraschall und besonders beim Puls-Doppler aus technischen Gründen nicht möglich ist.

2.3.6 Zeitliche Begrenzung des Signals

Das empfangene Signal ist häufig weder periodisch noch aperiodisch, sondern ein Ausschnitt eines viel längeren (unter Umständen auch unendlich langen) Zeitraums. Da nur ein Stück dieses Signals am Computer ausgewertet werden kann, muss ein Teil des Signals zur Auswertung ausgeschnitten werden. In der Regel wird hierfür das ursprüngliche Signal mit einer Fensterfunktion (Window Function) multipliziert, wodurch die Werte des Produktes außerhalb des gewünschten Intervalls Null sind [Sem04, Lyo04]. Dieser Prozess ist dem Prozess der Diskretisierung eines Signals sehr ähnlich, jedoch beeinflussen die Frequenzeigenschaften der Fensterfunktion das Spektralergebnis. Da das ursprüngliche Spektrum unendlich spitz ist, entspricht das Spektrum des gefalteten Signals dem zur Spitze verschobenen Spektrum der Fensterfunktion (z. B. der Delta-Funktion). Daher produzieren alle Fensterfunktionen Artefakte durch Verbreitern der Spitze

(Mainlobe) und Erzeugung von weiteren Spitzen (Sidelobes).

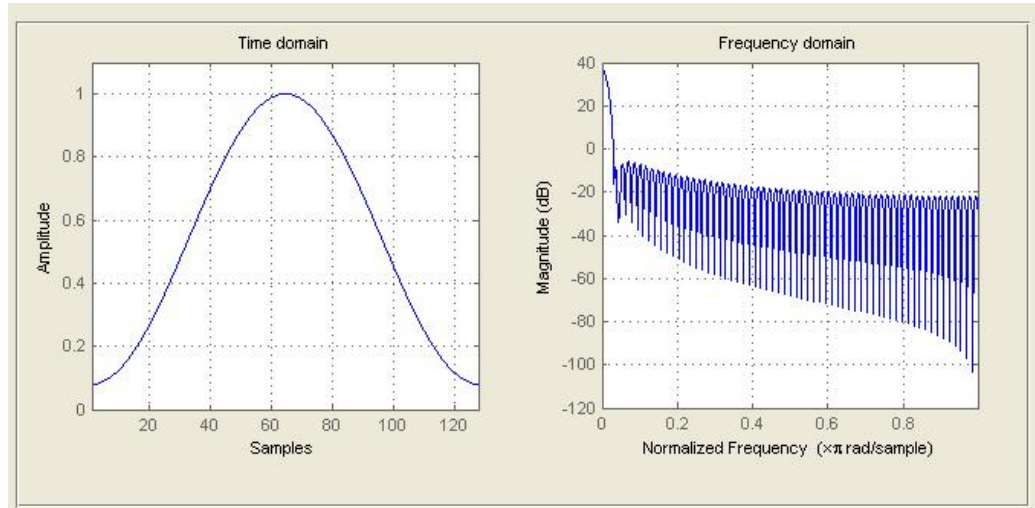


Abbildung 2.14: Darstellung der Hamming-Funktion mit $N = 128$ Abtaststellen. In der linken Darstellung ist die Funktion im Zeitraum und in der rechten Darstellung die Frequenzen dargestellt.

Als einzige Fensterfunktion wird hier kurz das bei der Datenanalyse verwendete und von Richard W. Hamming entwickelte Hamming-Fenster skizziert [Ham98]. Das Hamming-Fenster besteht aus einer gestreckten Kosinusfunktion und minimiert den maximalen (ersten) Sidelobe auf Kosten eines breiteren Mainlobe (siehe Abbildung 2.14). Es hat die Form:

$$w(k+1) = 0,54 - 0,46 \cos \frac{2\pi k}{N-1}, \quad \text{mit } k = 0, 1, \dots, N-1.$$

Außer dem Hamming-Fenster bestehen jedoch noch ein Vielzahl an anderer möglicher Fensterfunktionen, wie z. B. das Rechteck-Fenster, das von-Hann-Fenster oder das Kaiser-Fenster [KK06, Ham98]. Sie unterscheiden sich im Grunde alle durch ihre unterschiedliche Breite des Hauptmaximum und die relativen Amplituden der Nebenmaxima.

2.3.7 Die Fast Fouriertransformation

Eine Weiterentwicklung des DFT-Algorithmus ist die Fast Fouriertransformation (FFT). Obwohl es eine große Anzahl an verschiedenen FFT-Algorithmen gibt, so beinhalten doch die meisten der FFT-Implementierungen eine Variation des *Cooley-Turkey-Algorithmus* [CT65]. Dieser Algorithmus basiert auf der Standardstrategie, einen Algorithmus durch *divide et impera* (Teilen und Herrschen) zu verbessern [Rad68]. Handelt es sich bei N um eine Zweierpotenz, so kann der Rechenaufwand durch Verwendung der FFT auf die Größenordnung von $O(N \log(n))$ Multiplikationen reduziert werden [Bri74, Blo76]. Die verschiedenen Möglichkeiten N zu faktorisieren und zusammen mit den verschiedenen Methoden die Neuordnung der Transpositionen zu implementieren, haben zu einer Reihe von verschiedenen Implementierungsstrategien für die Cooley-Turkey FFT geführt [FJ98, Bri97].

Die Menge der N Interpolationspunkte (Stützstellen) der Gleichung

$$f(t) = \sum_{k=0}^{N-1} c_k \omega^{kt}$$

wird in zwei Teilmengen mit ungeraden N_1 und geraden N_2 aufgeteilt (zur Vereinfachung sei hier angenommen, dass $N = \text{gerade}$ ist). Es wird also die DFT einer zusammengesetzten Größe $N = N_1 \times N_2$ in zwei kleinere DTF der Größen N_1 und N_2 aufgeteilt.

Unter Verwendung der Identität $\omega_N^{t(2r)} = e^{-2\pi \cdot 2tr/N} = e^{-2\pi \cdot tr/(N/2)} = \omega_{N/2}^{tr}$ gilt:

$$\begin{aligned}
 \phi(t) &= \sum_{k=0, \text{gerade}}^{N-1} c_k \omega_N^{kt} + \sum_{k=0, \text{ungerade}}^{N-1} c_k \omega_N^{kt} \\
 &= \sum_{r=0}^{N/2-1} c_{2r} \omega_N^{(2r)t} + \sum_{r=0}^{2/N-1} c_{2r+1} \omega_N^{(2r+1)t} \\
 &= \sum_{r=0}^{N/2-1} c_{2r} \omega_N^{(2r)t} + \omega_N^t \cdot \sum_{r=0}^{2/N-1} c_{2r+1} \omega_N^{(2r)t} \\
 &= \sum_{r=0}^{N/2-1} c_{2r} \omega_{N/2}^{tr} + \omega_N^t \cdot \sum_{r=0}^{2/N-1} c_{2r+1} \omega_{N/2}^{tr}.
 \end{aligned}$$

Diese zwei Summen beschreiben im Grunde je eine Fouriertransformation der Größe $N/2$ der geraden und der ungeraden Teilmenge der Interpolationspunkte. Terme mit k größer oder gleich $N/2$ können durch die Identität $\omega_\ell^\ell = e^{-2\pi} = \cos(-2\pi) + i \sin(-2\pi) = 1$ und durch Anwendung von

$$\omega_{N/2}^{\ell+N/2} = \omega_{N/2}^\ell \omega_{N/2}^{N/2} = \omega_{N/2}^\ell$$

weiter vereinfacht werden.

Entspricht die Anzahl der Interpolationsstellen N einer Zweierpotenz, so kann diese Aufteilung bis auf eine 2-Punkte-Transformation herunter gebrochen werden. Umgekehrt kann auch rückwärts, mit der 2-Punkte-Transformation begonnen werden:

$$\phi(t) = c_0 \omega_2^{0 \cdot t} + c_1 \omega_2^{1 \cdot t}, \quad t = 0, 1.$$

Die beschränkte Menge der Zahlen N_1 oder N_2 wird als Basis bezeichnet. Die kleine DFT der Basis wird *Butterfly* genannt.

Das Besondere der FFT ist, dass nicht jede Komponente der Fouriertransforma-

tion separat berechnet wird. Dies würde zu unnötigen Wiederholungen einer wesentlichen Anzahl an Berechnungen führen. Stattdessen werden die Berechnungen in verschiedenen Schritten durchgeführt. Bei jedem Schritt wird mit N (im Allgemeinen komplexen) Zahlen begonnen. Diese werden anhand des Butterfly Algorithmus aufgeteilt, um zwei neue kleinere Mengen N_1 und N_2 von komplexen Zahlen zu erhalten. Diese neuen Mengen sind die Eingabedaten für die nächste Stufe. Somit benötigt jeder Schritt nur noch $N/2$ komplexe Multiplikationen, $N/2$ Vorzeichenwechsel und N komplexe Additionen. Die Ordnung beträgt daher pro Schritt $O(N)$. Ist N eine Zweierpotenz, ergibt dies $\log_2 N$ verschiedene Schritte und der FFT-Algorithmus benötigt insgesamt $O(N \log_2 N)$ Berechnungen.

Ist N keine Zweierpotenz oder sogar eine Primzahl, kann der Cooley-Turkey-Algorithmus nicht angewendet werden; es muss stattdessen auf einen der vielen anderen Algorithmen zurück gegriffen werden. Fast alle basieren auch auf der Methode des *divide et impera* mit unterschiedlichen Mengenaufteilungen und unterschiedlichen Vor- und Nachteilen [FJ05]. Zum Beispiel zerlegt der Rader-Algorithmus [Rad68] dieses Problem in drei Probleme der Größe $N - 1$ und wendet auf jede Teilmenge den Cooley-Turkey-Algorithmus an. Auch der Algorithmus von Reinsch ist auf beliebige N anwendbar [Sto99].

Die gewählte FFT-Größe N beeinflusst direkt die Auflösung der resultierenden Spektren. Die Anzahl an Spektrallinien ist immer $N/2$. Somit erzeugt eine 2048 Punkte FFT 1028 Spektrallinien.

Die Frequenzauflösung jeder Spektrallinie entspricht der durch die FFT-Größe geteilten Sample Rate sps/N . Wenn die FFT-Größe 512 beträgt und die Sample Rate 4096 ist, entspricht die Auflösung einer jeden Spektrallinie $4096/512 = 8\text{Hz}$. Daher ist die spektrale Auflösung proportional zur Anzahl an Samples, aber

somit auch zur Rechendauer.

2.3.8 Autokorrelationen

Die Autokorrelation eines Signals ist die Kreuzkorrelation des Signals mit sich selbst. Hierbei wird der Samplevektor des Signals elementweise gegen sich selbst verschoben und in jedem Schritt die Korrelation der beiden Vektoren berechnet. Wiederholt sich das Muster des Vektors, ist der Korrelationskoeffizient sehr hoch.

Für ein gegebenes stetiges Signal $f(t)$ ist die kontinuierliche Autokorrelation $R_{ff}(\tau)$ oft als das kontinuierliche Kreuzkorrelationsintegral von $f(t)$ mit sich selbst zum Zeitabstand (Lag) τ wie folgt bestimmt [Bro06]:

$$R_{ff}(\tau) = \bar{f}(-\tau) * f(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t + \tau) \bar{f}(t) dt = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \bar{f}(t - \tau) dt,$$

wobei hier \bar{f} weiterhin das komplex konjugierte und $*$ die Faltung repräsentiert.

Sei das abgetastete Signal $\phi_n = \phi(nT_a)$ mit $\phi_n = [\phi_0, \dots, \phi_{n-1}]$ und dem Abtastintervall T_a gegeben. Die Autokorrelationsfunktion eines diskreten Signals ist definiert als

$$\Phi_{xx}(kT_a) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x(nT_a) x((n-k)T_a) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x_n x_{n-k}.$$

Um die Autokorrelation vergleichbar zu machen, wird sie durch das Maximum normiert

$$|\Phi_{xx, norm}(kT_a)| = \left| \frac{\Phi_{xx}(kT_a)}{\phi_{xx}(0)} \right|.$$

Das Maximum kann dabei Werte zwischen Null und Eins annehmen.

Diese beiden Definitionen gelten nur für quadratisch integrierbare oder quadra-

tisch summierbare Signale. Diese Bedingungen sind für die in dieser Arbeit untersuchten Daten erfüllt.

Die Autokorrelation kann unter Anderem auch dazu verwendet werden, die Länge einer Periode (Lag) zu berechnen, da zu dem Zeitpunkt an dem die Perioden sich vollständig überlappen, die Autokorrelation maximal ist.

2.3.9 Filter

Die im Frequenzspektrum enthaltenen Frequenzen sind nicht alle wesentlich, sondern beinhalten auch unerwünschte Nebeneffekte, wie zum Beispiel Rauschen. Daher muss das Signal anhand verschiedener Bandfilter bereinigt werden. Das Signal wird dabei durch lineare Prozesse so verändert, dass das Frequenzspektrum die interessanten Frequenzen verstärkt und die unerwünschten Frequenzen weniger stark beinhaltet (siehe Abbildungen 2.15, 2.16 und 2.18).

Im Folgenden werden nur Filter vorgestellt, die auch anschließend zur Datenanalyse verwendet wurden.

Ein High-Pass-Filter ist ein Filter, der hohe Frequenzanteile passieren lässt und tiefe Frequenzanteile reduziert oder eliminiert. Im Gegensatz hierzu lässt der Low-Pass-Filter tiefe Frequenzen durch und reduziert oder eliminiert hohe Frequenzen [Smi97].

Sei $x(n)$ das Eingangssignal eines allgemeinen zeitdiskreten Systems und $y(n)$ das Ausgangssignal. Weiter sei die bilaterale Z-Transformation von $x(n)$ zu $X(z)$ wie folgt definiert

$$X(z) = \mathcal{Z} \{x[n]\} = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n]z^{-n}.$$

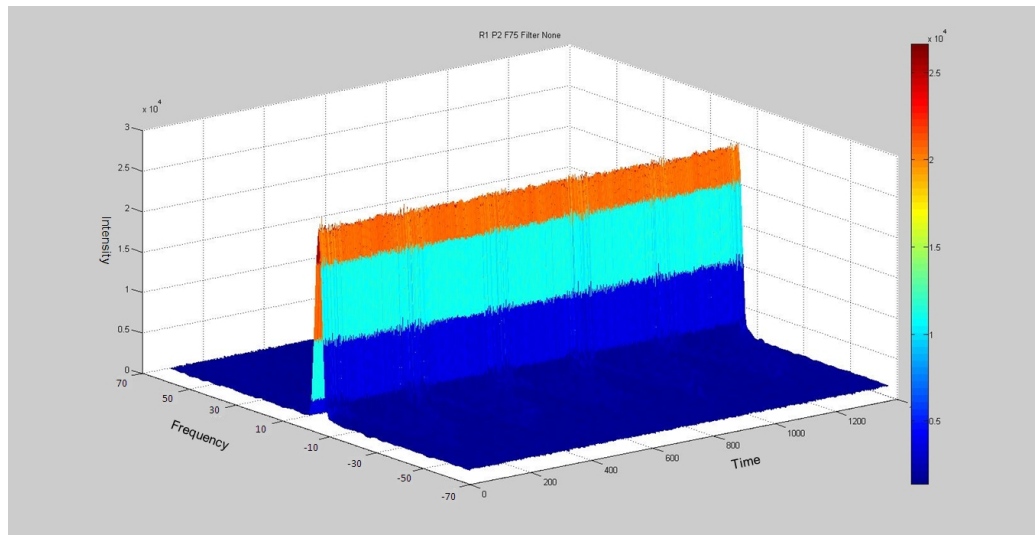


Abbildung 2.15: Dreidimensionale Darstellung eines ungefilterten Doppler-Frequenzspektrums.

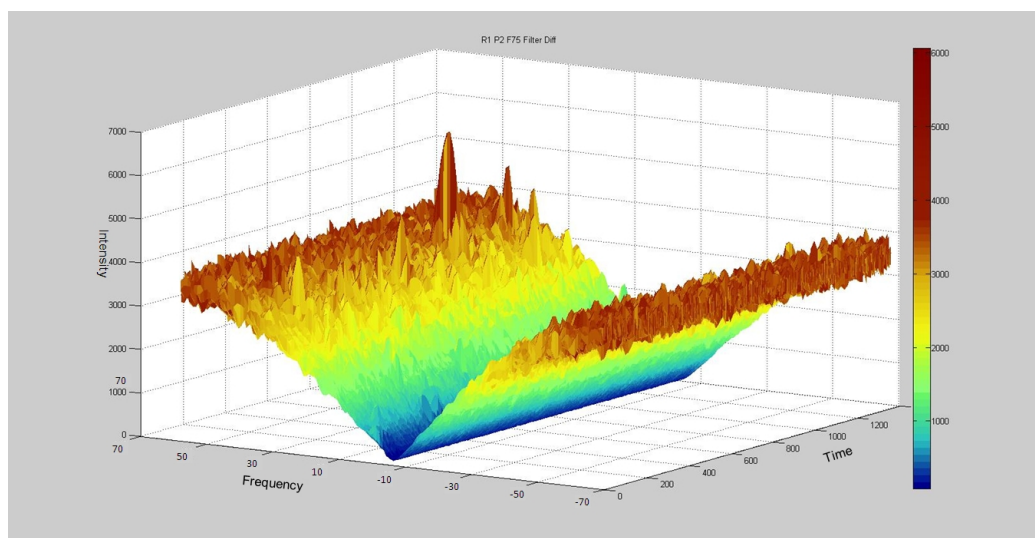


Abbildung 2.16: Darstellung des obigen Dopplersignals nach Filterung mit einem Differentiationsfilter.

Wird mit $H(z)$ eine Laplace-Transformationfunktion (Übertragungsfunktion) aus Polynomen der Form

$$H(z) = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2} \dots + b_N z^{-N}}{1 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2} \dots + b_D z^{-D}},$$

mit $z = \sigma + i\omega$ definiert [Kön97, FB08], so kann die digitale Transformation auch beschrieben werden durch

$$Y(z) = H(z)X(z)$$

bzw.

$$H(z) = \frac{Y(z)}{X(z)}.$$

Durch die digitale Transformationsfunktion $H(z)$ kann das Ausgangssignal des Übertragungssystems aus dem Eingangssignal bestimmt werden. Hier gilt die einfache Beziehung:

$$Y(z) = H(z)X(z) = X(z) \frac{\sum_{p=0}^{N-1} b_p z^{-p}}{\sum_{q=0}^{D-1} a_q z^{-q}}. \quad (2.3.18)$$

Wird der Term z^{-p} als eine Zeitverschiebung von p Samples interpretiert, so gilt im Zeitraum

$$y(n) = \sum_{p=0}^P b(p)x(n-p) - \sum_{q=0}^Q a(q)y(n-q) \quad (2.3.19)$$

und $a(0) = 1$.

Die Bestimmung des optimalen Filters ist gleichbedeutend mit der Bestimmung der Koeffizienten $a(n)$ und $b(n)$ zur Darstellung des gewünschten Spektrums. Das Frequenzspektrum $H(z)$ kann durch Substitution von z durch $e^{i\omega}$ gewonnen

werden:

$$H(m) = \frac{Y(m)}{X(m)} = \frac{\sum_{n=0}^{N-1} b(n)e^{-i2\pi mn/N}}{\sum_{n=0}^{D-1} a(n)e^{-j2\pi mn/N}} = \frac{\text{fft}(b_n)}{\text{fft}(a_n)}. \quad (2.3.20)$$

Hier bezeichnet fft die Fast Fouriertransformation. Die Frequenz kann wieder aus der Variablen m durch Multiplikation mit f_s/N oder $1/(NT_S)$ berechnet werden.

Sind bei der Transferfunktion, Gleichung (2.3.20), alle Koeffizienten des Nenners $a(n) = 0$, dann ist $H(z) = B(z)$. Die Ausgangssamples werden nur durch eine Faltung des Eingangssignals berechnet. Da die Funktion $H(z)$ in diesem Fall keine Polstellen besitzt, erfolgt die Berechnung mit einer endlichen Anzahl an Eingabewerten. Die Impulsantwort der Filter ist daher endlich, weshalb diese Gruppe der Filter *Finite Impulse Respond* (FIR-) Filter genannt wird [Win02, Smi02].

Im Gegensatz dazu werden bei Transferfunktionen, bei denen sowohl die Zähler- als auch die Nennerkoeffizienten ungleich Null sind, auch vorher berechnete Output-Werte $y(n)$ rekursiv berücksichtigt. Die Funktion $H(z)$ besitzt daher Polstellen und die Impulsantwort ist aus Sinuskurven zusammengesetzt, die in ihrer Amplitude exponentiell abnehmen. Folglich ist die Impulsantwort theoretisch unendlich lang. Diese Gruppen von Filtern wird daher auch als *Infinite Impulse Respond* (IIR-) Filter bezeichnet.

Der wesentliche Vorteil der IIR-Filter liegt darin, dass diese bestimmte Filterkriterien (z. B.: die Schärfe der Grenzfrequenz oder die Steigung) oft schon mit einer deutlich geringeren Filterordnung erfüllen. FIR Filter hingegen haben in der Regel eine höhere Leistung und sind aufgrund der Tatsache, dass sie keine Polstellen haben, immer stabil.

Tschebyscheff-Filter

Tschebyscheff-Filter erhalten eine steilere Steigung, indem sie Wellen in der Frequenzantwort zulassen. Ein Tschebyscheff-Filter, bei dem die Welligkeit auf Null gesetzt wird, wird als maximal flach oder Butterworth-Filter bezeichnet.

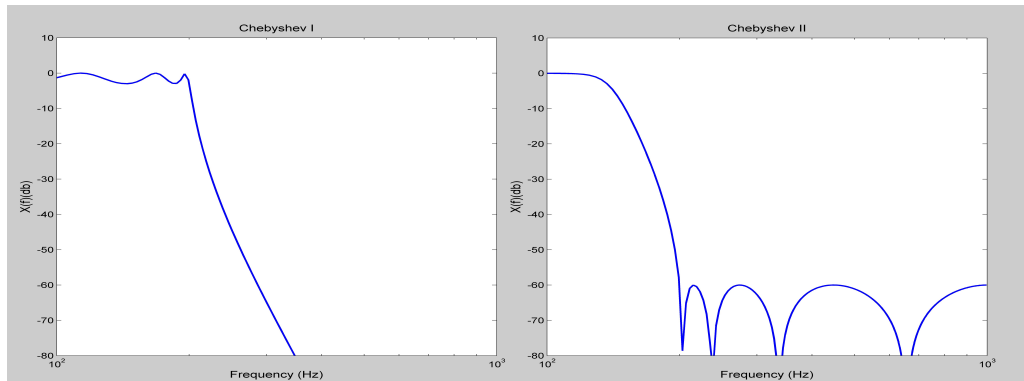


Abbildung 2.17: Tschebyscheff-Filter vom Typ 1 und Typ 2 der Ordnung 8 mit einer Grenzfrequenz von 200 Hz.

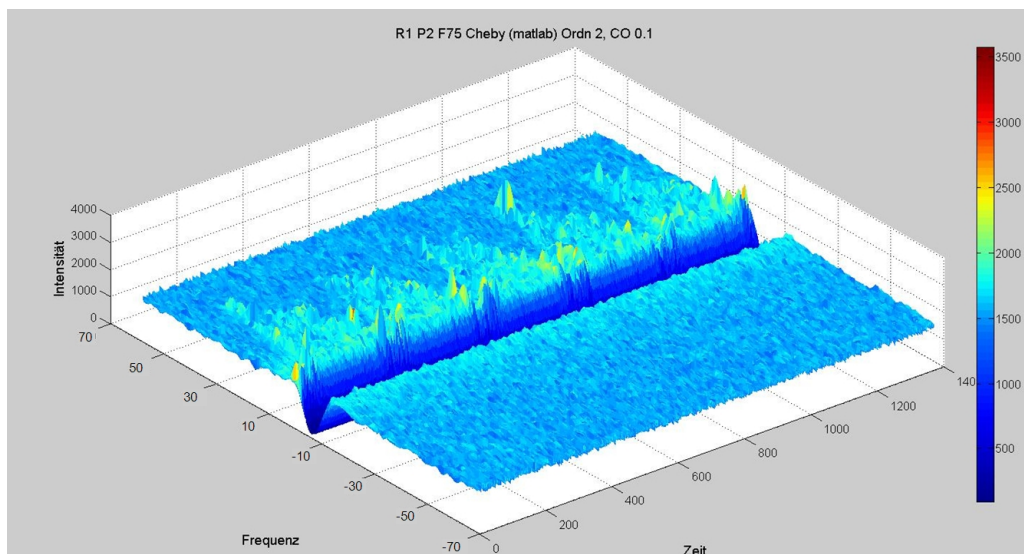


Abbildung 2.18: Darstellung des obigen Dopplersignals nach Filterung mit einem Tschebyscheff-Filter.

Bei den Tschebyscheff-Filtern wird zwischen Filtern vom Typ 1 und vom Typ 2 unterschieden. Typ 1-Filter erlauben Wellen nur im Passband, Typ 2-Filter hin-

gegen nur im Stopband (siehe Abbildung 2.17). Sind sowohl das Passband als auch das Stopband oszillierend, so wird der Filter als elliptischer Filter bezeichnet. Daher können elliptische Filter zu einer vorgegebenen Anzahl von Polstellen die steilste Flankensteilheit haben.

Am häufigsten werden Filter vom Typ 1 verwendet. Die Amplitudenantwort eines Tiefpassfilters n -ter Ordnung ist, abhängig von der Winkelgeschwindigkeit ω , beschrieben durch

$$G_n(\omega) = |H_n(j\omega)| = \frac{1}{\sqrt{1 + \kappa^2 C_n^2\left(\frac{\omega}{\omega_0}\right)}},$$

wobei κ der Welligkeitsfaktor (ripple factor), ω_0 die Grenzfrequenz (Cutoff Frequency) und C_n das Tschebyscheff-Polynom der n -ten Ordnung ist. Im Passband alterniert die Tschebyscheff-Funktion zwischen 0 und 1, so dass die Amplitude (Verstärkung des Signals) zwischen dem Maxima $G = 1$ und dem Minima $G = \frac{1}{\sqrt{1+\kappa^2}}$ liegt. An der Stelle der Grenzfrequenz ω_0 entspricht die Verstärkung $\frac{1}{\sqrt{1+\kappa^2}}$, fällt aber für höhere Frequenzen in den Sperrbereich (Stopband). Die Ordnung n , des Tschebyscheff-Filters entspricht der Ordnung des Tschebyscheff-Polynoms. Die Welligkeit wird in der Regel in dB angegeben:

$$\text{Welligkeit in dB} = 20 \log_{10} \frac{1}{\sqrt{1 + \kappa^2}}.$$

$\kappa = 1$ ergibt eine Amplitudenwelligkeit von 3dB.

Tschebyscheff-Filter vom Typ 2 werden auch als inverse Tschebyscheff bezeichnet. Aufgrund der Tatsache, dass sie eine geringere Flankensteilheit besitzen als die Filter vom Typ 1 werden sie seltener verwendet. Sie sind nur im Stopband

wellig und im Passband flach. Die Verstärkung wird beschrieben durch

$$G_n(\omega, \omega_0) = \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{\kappa^2 C_n^2(\omega_0/\omega)}}}.$$

Bei Typ 2 Filtern oszilliert das Tschebyscheff-Polynom zwischen 0 und 1 im Stoppband, so dass die Verstärkung zwischen 0 und $\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{\kappa^2}}}$ oszilliert. Die kleinste Frequenz, bei der das Maximum erreicht wird, ist die Grenzfrequenz ω_0 .

Butterworth-Filter

Die Butterworth-Filter sind ein Spezialfall der Tschebyscheff-Filter. Charakteristisch für Butterworth-Filter ist der maximal glatte und gleichmäßige Verlauf der Grenzfunktion, sowohl im Durchlassbereich als auch im Sperrbereich. Verglichen mit Tschebyscheff-Filtern von Typ 1 oder Typ 2, ist die Flankensteilheit flacher. Daher benötigen die Butterworth-Filter eine höhere Ordnung, um eine gleichwertige Stoppbandspezifikation zu erfüllen, als die Tschebyscheff-Filter (siehe Abbildung 2.19). Hierdurch entstehen jedoch teilweise beträchtliche Überschwingungen bei der Sprungantwort und die Monotonie im Passband wird gestört.

Butterworth-Filter können Tiefpass-, Hochpass-, oder Bandstop-Filter sein. Sie sind beschrieben durch

$$G_n(\omega) = \sqrt{\frac{1}{1 + \omega^{2n}}},$$

wobei n wieder die Ordnung des Filters bezeichnet.

2.3.10 Integration von diskreten mehrdimensionalen Funktionen

In der dreidimensionalen Darstellung des Frequenzspektrum eines Ultraschallsignals werden die Intensitäten der verschiedenen Frequenzen über die Zeit abge-

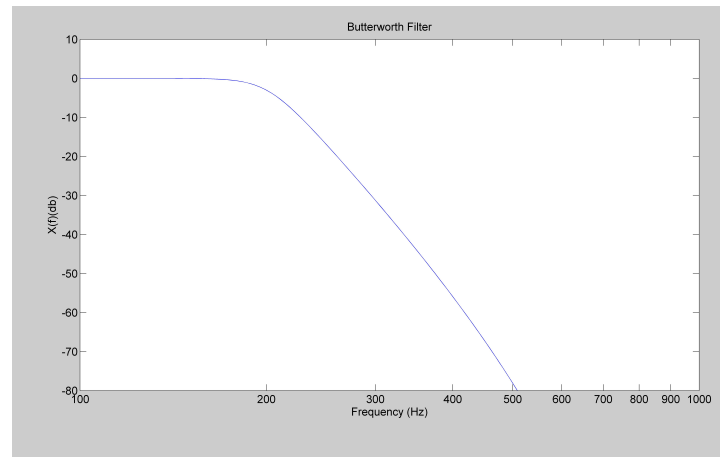


Abbildung 2.19: Butterworth-Tiefpassfilter der Ordnung 8 und Cutoff-Frequenz von 200 Hz.

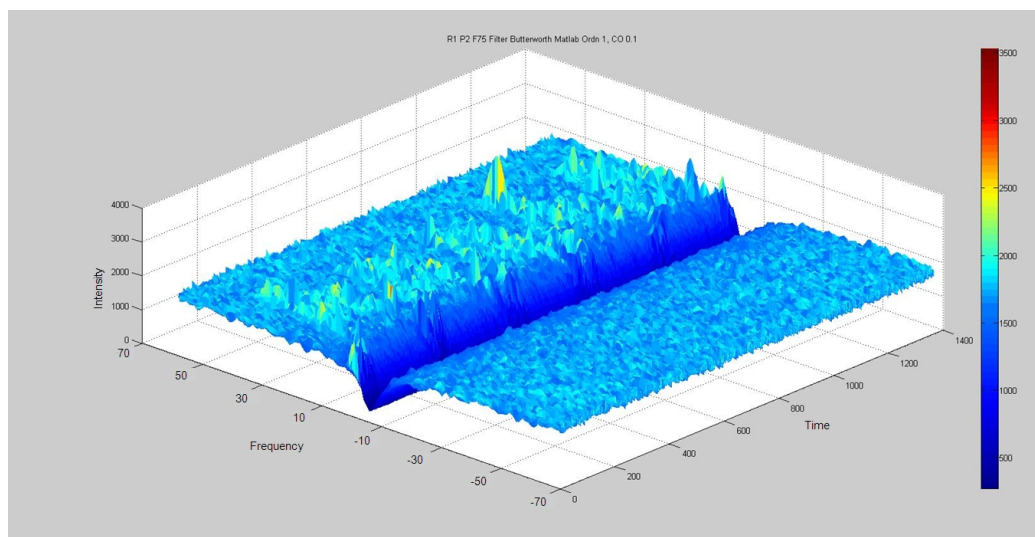


Abbildung 2.20: Frequenzspektrum des oben gezeigten Signals nach Filterung mit einem Butterworth-Filter der Ordnung 1.

bildet. Wie oben beschrieben handelt es sich hierbei um eine diskrete dreidimensionale Funktion. Die Integration einer diskreten mehrdimensionalen Funktion basiert auf den folgenden theoretischen Grundlagen [Kön97, BNB99]:

Die Zeit- und Geschwindigkeitsintervalle, denen die Intensität zugeordnet ist, sind diskrete Quader:

Ein Quader $Q \subset \mathbb{R}^n$ ist das direkte Produkt $I_1 \times \cdots \times I_n$ von n beschränkten, nicht leeren Intervallen aus \mathbb{R} . Diese dürfen offen, einseitig offen, abgeschlossen oder zu einem Punkt entartet sein. Weiter ist das Volumen eines Quaders $Q = I_1 \times \cdots \times I_n$ das Produkt seiner Kantenlängen:

$$v(Q) := |I_1| \cdots |I_n|.$$

Die diskrete Intensitätsverteilung kann theoretisch auch als Treppenfunktion der Intensitäten im \mathbb{R}^3 betrachtet werden. Hierbei ist die folgende Definition erfüllt:

Eine Funktion $\varphi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{C}$ heißt *Treppenfunktion auf \mathbb{R}^n* , wenn es endlich viele paarweise disjunkte Quader Q_1, \dots, Q_n gibt, so dass

1. φ auf jedem Q_k , $k = 1, \dots, s$, konstant ist und
2. $\varphi(x) = 0$ für alle $x \in \mathbb{R}^n \setminus \bigcup_{k=1}^s Q_k$ gilt.

Weiter ist die *charakteristische Funktion* einer Menge $A \subset \mathbb{R}^n$, die auf ganz \mathbb{R}^n definierte Funktion $\mathbf{1}_A$, für die gilt

$$\mathbf{1}_A(x) = \begin{cases} 1 & \text{für } x \in A, \\ 0 & \text{für } x \in \mathbb{R}^n \setminus A. \end{cases}$$

Somit kann jede auf \mathbb{R}^n definierte Treppenfunktion als Linearkombination cha-

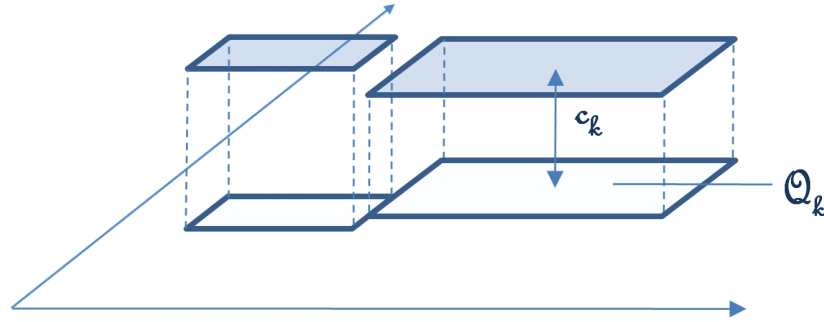


Abbildung 2.21: Darstellung der Integration von Treppenfunktionen über Quader.

rakteristischer Funktionen von Quadern wie folgt dargestellt werden:

$$\varphi = \sum_{k=1}^s c_k \mathbf{1}_{Q_k}, \quad c_k \in \mathbb{C}.$$

Basierend auf den obigen Definitionen kann nun das Integral einer Treppenfunktion $\varphi = \sum_{k=1}^s c_k \mathbf{1}_{Q_k}$, $c_k \in \mathbb{C}$ definiert werden als

$$\int_{\mathbb{R}^n} \varphi(x) dx := \sum_{k=1}^s c_k v(Q_k).$$

Aufgrund des Satzes von Fubini ist es hierbei irrelevant, über welchen Bereich zuerst integriert wird:

Sei $\mathbb{R}^n = X \times Y$ mit $X = \mathbb{R}^p$, $Y = \mathbb{R}^{n-p}$ und $0 < p < n$. Entsprechend ist jeder Quader $Q \subset X \times Y$ ein direktes Produkt $Q = Q' \times Q''$ von Quadern $Q' \subset X$ und $Q'' \subset Y$ und es gilt:

$$\int_{X \times Y} \varphi(x, y) d(x, y) = \int_Y \left(\int_X \varphi(x, y) dx \right) dy. \quad (2.3.21)$$

Bezogen auf die Integration der Intensitätsverteilung eines Frequenzspektrums

lässt sich aus den obigen Absatz ableiten, dass es unwesentlich ist, ob zuerst über die Zeit und anschließend über die Frequenzen integriert wird oder umgekehrt.

3 Material und Methoden

Der zur Messung der Intensitäten entwickelte Versuch besteht aus mehreren Teilen. Zuerst wird das entwickelte Flussmodell und die Messungen der Intensität durch Ultraschall vorgestellt (siehe Abbildung 3.1). Anschließend wird auf die Analyse der gewonnen Daten, die entwickelten Algorithmen und die digitale Weiterverarbeitung eingegangen.

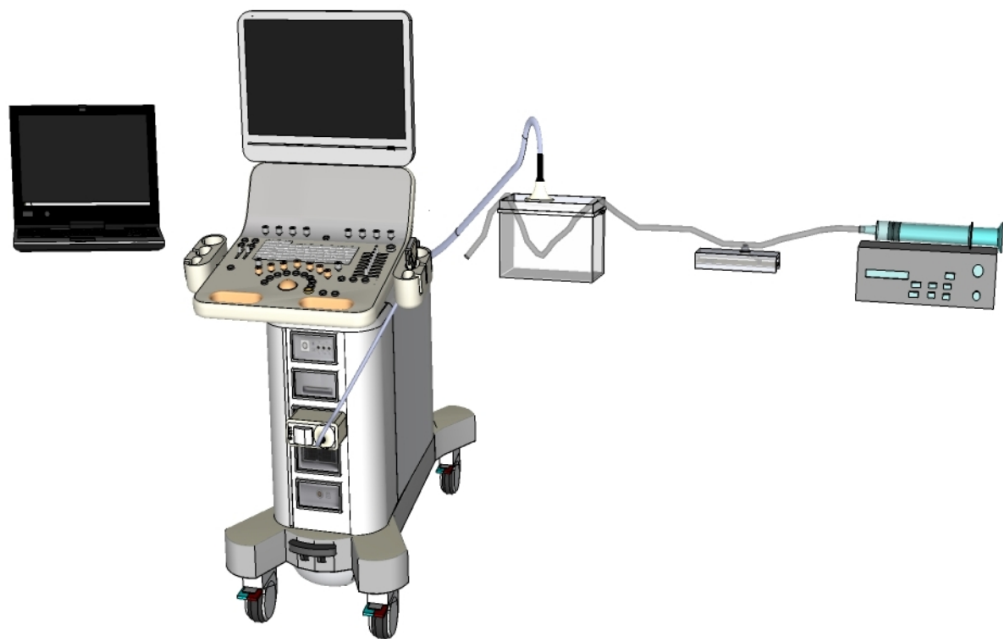


Abbildung 3.1: Aufbau der durchgeführten Experimente

3.1 Das Flussmodell

Zunächst wurde ein Flussmodell mit folgenden Eigenschaften entwickelt: Einstellbarer Bruttofluss, freie Programmierung unterschiedlicher Flussprofile, Ein-

setzen verschiedener Medien.

3.1.1 Einstellbarer Bruttofluss

Der Bruttofluss wurde mit einem Perfusor (Braun Perfusor[®] segura FT) realisiert. Mit konstanter Geschwindigkeit wird der Kolben einer 50 ml-Spritze vorgeschoben. Der Perfusor wird in der klinischen Versorgung eingesetzt, um über längere Zeit konstant intravenös Medikamente zu applizieren. Er hat einen Einstellbereich vom 1 ml/h bis 99 ml/h. In dem hier vorgestellten Experiment wurde der Fluss von 100 (99) ml/h bis 10 ml/h in 5 ml/h Schritten verlangsamt. Der Perfusor wurde auf einen Wackeltisch gestellt, um die Homogenität des Blutes während des gesamten Experimentes zu gewährleisten.

3.1.2 Erzeugung unterschiedlicher Flussprofile

Zur Modellierung des zunächst konstanten Flusses wurde zwischen Perfusor und Messstrecke ein mikroprozessorgesteuerter Modulator geschaltet, der die charakteristischen mono- bzw. triphasischen Flussprofile erzeugte (siehe Abbildung 3.2).

Der Flussmodulator bestand im Wesentlichen aus einem Druckdom, einem Servomotor und einem Mikrokontroller mit der Interface-Schaltung.

Der Druckdom ist ein Einmalartikel, der auf der Intensivstation zur arteriellen Druckmessung verwendet wird. Hier wurde er „umgekehrt“ eingesetzt, indem die Membran über einen kugelgelagerten Hebelarm vom Servomotor komprimiert oder dekomprimiert wurde.

Der Servomotor wurde direkt angesteuert von einem Mikrokontroller ATmega 8-16PU. Der Mikrokontroller beinhaltet einen Programm- und einen Datenspei-

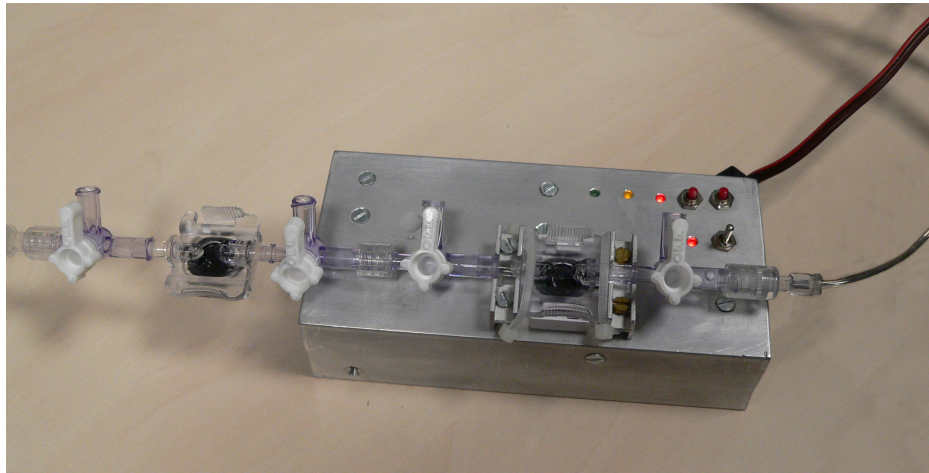


Abbildung 3.2: Blutflussmodulator zur Modellierung der Flussprofile

cher. Das Programm gab die Daten als Positionsbefehle an den Servomotor weiter. Es war ausgelegt, um 7 Datenpakete (entsprechend 7 unterschiedlichen Flussprofilen) im Mikrokontroller zu speichern. Damit war der Flussmodulator prinzipiell von einem Computer unabhängig.

Eine Interfaceschaltung ermöglichte die bidirektionale Kommunikation mit einem PC über eine serielle RS232 Schnittstelle. Dadurch konnten Daten aus dem Mikrokontroller ausgelesen und in ihn geschrieben werden, sodass schließlich beliebig viele Flussprofile programmiert werden konnten. Zur Kommunikation wurde Microsoft[®] HyperTerminal benutzt.

Um elektrostatische Aufladung oder Brummschleifen zu verhindern, wurde der Flussmodulator durch eine eigene Batterie gespeist. Ein typisches durch das Modell erzeugtes Blutflussprofil in einem Niedrigwiderstandsgebiet (z. B. Nierenarterie) ist in Grafik 3.3 dargestellt.

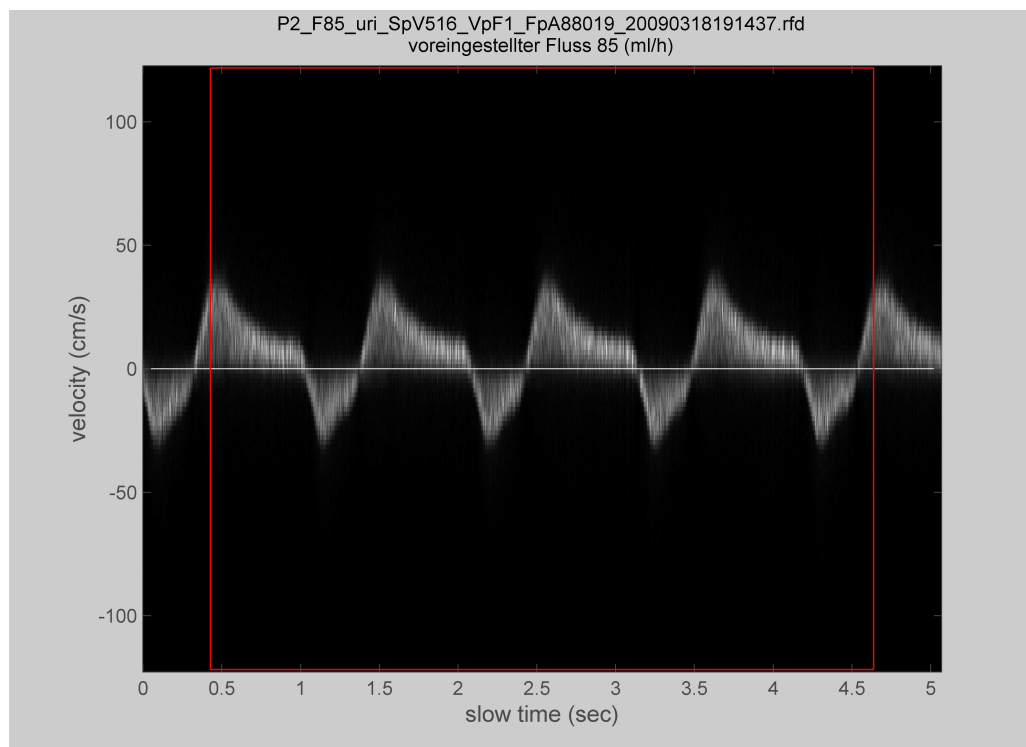


Abbildung 3.3: Grauwertkodierte Darstellung der Intensitäten von den Dopplerfrequenzen der Flussgeschwindigkeiten über die Zeit.

3.1.3 Die Messstrecke

Eine Auflistung des Materials, das während der Experimente mit dem Blut oder einem anderen Flussmedium in Kontakt kam, befindet sich in der Reihenfolge des Versuchsaufbaus in Tabelle 3.1. Das Gesamtvolumen des Versuchsaufbaus (ohne 50 ml-Spritze und Urobox) betrug 1,9 ml. Es waren Einmalartikel, die leicht ausgetauscht werden konnten. 50 ml-Spritze und DPS-Druckdom wurden bereits beschrieben. Die Aufgabe der Verlängerungen (Position 2 und 4 der Tabelle 3.1) war die mechanische Entkoppelung des Systems.

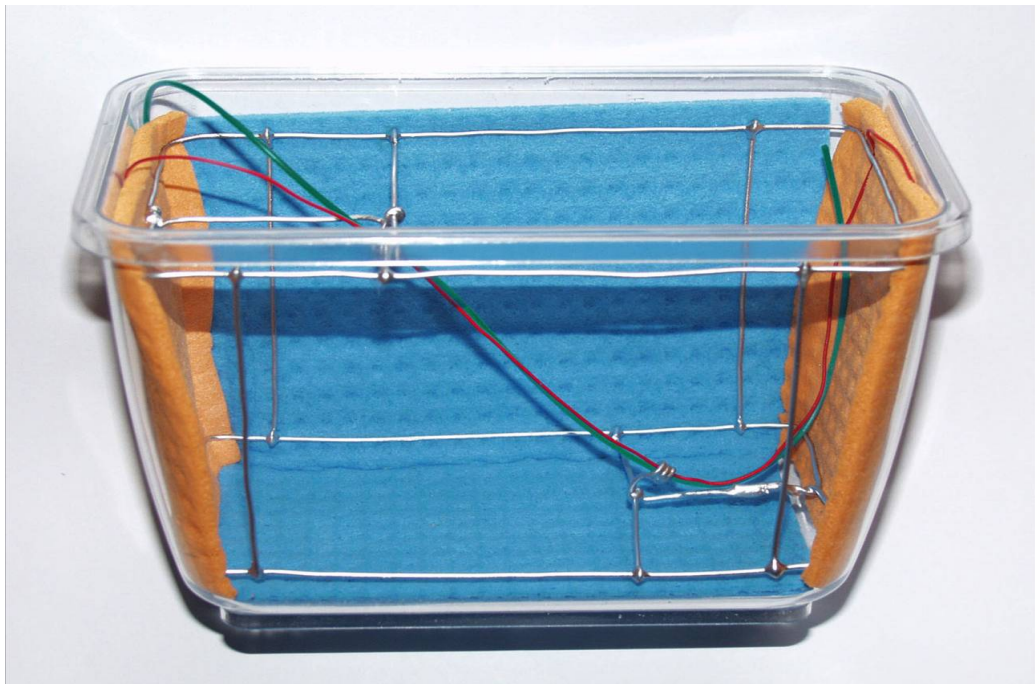


Abbildung 3.4: Messstrecke des Blutflusses im Butandiolbecken.

Die Ultraschallmessungen erfolgten in einer Flowcare-Ernährungssonde (Position 5 der Tabelle 3.1). Diese hatte einen Innendurchmesser von 0,7 mm. Der Vorteil des verwendeten Flowcare Ch8 Katheters lag darin, dass er aus Polyurethan bestand und dieses Material das Ultraschallsignal gut passieren ließ.

Bestandteil	Material	Artikel-Nr.	Hersteller
Perfusor-Spritze	Polypropylene OPS 50ml		B.Braun Melsungen, Germany
Verlängerung (1)	PVC	4256000	B.Braun Melsungen, Germany
DPS Dome	Polystyrene	MX1962	Smith Medical Int, Dublin, USA
Verlängerung (2)	PVC	4256000	B.Braun Melsungen, Germany
Flowcare Ch8	Polyurethane	7981981	Fresenius Bad Homburg, Germany
Urobox	Polystyrene	206199	Diagonal AG, Munster, Germany

Tabelle 3.1: Bestandteile des Flussmodells (siehe [MSSK11]).

Der Katheter führte schräg durch ein Becken mit entgastem 1, 3-Butandiol. Butandiol wurde verwendet, da es eine dem menschlichen Gewebe ähnliche Impedanz besitzt. Der Winkel zwischen Schallkopf und Katheter betrug konstant 41° Grad. Die Messstrecke hatte eine Gesamtlänge von 5 cm, das nähere Ende war 1,2 cm vom Schallkopf entfernt.

Danach konnte das Flussmedium in eine Urobox (Position 6) frei abtropfen. Für die Minimierung der Reflexionen und die dadurch entstehenden Artefakte waren die Wände des Beckens mit Schwammtüchern gepolstert.

3.1.4 Das Ultraschallsystem

Als Ultraschallsystem wurde Siemens Acuson Antares (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) mit dem Schallkopf VFX13-5 eingesetzt. Dieses Ultraschallsystem ermöglichte die Abspeicherung von Rohdaten. Der Multiarray-Linearschallkopf wurde entwickelt für eine besonders gute Auflösung oberflächennaher Strukturen. Die Bildtiefe war für das Flussmodell optimal, die Fokussierung erfolgte auf die Mitte der Messstrecke.

Die Mittenfrequenz betrug bei allen Versuchen 7,3 MHz und die Pulswiederholungsfrequenz des Dopplersignals betrug 1,08 kHz. Die Dauer der Aufzeichnung

gen betrug jeweils ca. 5 Sekunden. Diese Einstellparameter wurden geräteseitig in einem Programm gespeichert.

Der Schallkopf wurde mit einem Stativ fixiert, so dass er leicht in das Butandiol eintauchte.

Die laterale Breite des Ultraschallsignals war nach Firmenangaben größer als der Innendurchmesser des Katheters. Es wurde somit das gesamte Volumen des Katheters erfasst und die Ergebnisse mussten nicht vom Querschnitt des Katheters auf das gesamte Strömungsprofil interpoliert werden (siehe Abschnitt 2.2.2).

3.1.5 Flussmedium

In dem Flussmodell konnten unterschiedliche Flussmedien eingesetzt werden, da alle Teile, die mit dem Flussmedium in Kontakt kamen, Einmalartikel waren. Eine erste Überprüfung des Modells erfolgte mit Leitungswasser. Hierbei wurde auch das Füllungsvolumen gemessen und trainiert, wie das System weitgehend luftfrei befüllt werden kann.

Für die ersten Messungen wurde eine Suspension aus Latex-Kügelchen eingesetzt. Cellcheck-400 war eine stabilisierte Suspension von Latexpartikeln mit 4 µm bis 5 µm Durchmesser. Die Größe der Partikel lag im Bereich mikrozytärer Erythrozyten. Die Konzentration der Teilchen betrug $5 \cdot 10^{-6}$ ml, Hämatokrit 0,451, mittleres korpuskuläre Volumen (MCV) 110 fl. Die Latexpartikel ergaben jedoch ein zu schwaches Echo.

Die entscheidenden Einstellmaßnahmen wurden mit dem Einsatz eines Ultraschallsignalverstärkers möglich. Dieser bestand aus bis 2,5 µm großen Gasbläschen (Schwefelhexafluorid), die sehr echogen waren (SonoVue®). Die Suspension wurde zunächst nach Firmenangaben hergestellt und dann für die Messungen

bis 1:100 verdünnt. Mit Hilfe des Ultraschallsignalverstärkers wurden die später eingesetzten Flussprofile gefunden und deren Reproduzierbarkeit überprüft. Durch die Messungen konnte auch die Stabilität der gesamten Datenverarbeitung getestet werden.

Die endgültigen Ergebnisse wurden mit frischem EDTA-Blut gewonnen. Das Blut stammte von gesunden Spendern, deren schriftliches Einverständnis vorlag. Das EDTA-Blut wurde in den folgenden Verhältnissen mit 0,9 % NaCl verdünnt und die Messungen wiederholt. In den einzelnen Proben wurde der Hämatokritwert (Hk-Wert) direkt bestimmt.

- 100 % unverdünntes Blut, Hk-Wert 0,38
- 80 % verdünntes Blut, Hk-Wert 0,31
- 60 % verdünntes Blut, Hk-Wert 0,23
- 40 % verdünntes Blut, Hk-Wert 0,16
- 35 % verdünntes Blut, Hk-Wert 0,13
- 20 % verdünntes Blut, Hk-Wert 0,08
- 10 % verdünntes Blut, Hk-Wert 0,04

Um statistisch aussagefähige Ergebnisse zu erhalten, wurden der Bruttoblutfluss von 99 ml/h sowie von 95 ml/h bis 10 ml/h in je 5 ml/h Schritten verlangsamt und dann jeweils 5 verschiedene durch den Modulator erzeugte Flussprofile verwendet. Somit wurden pro Blutkonzentration 19 verschiedene Messungen mit 5 verschiedenen Profilen ermöglicht. Für jedes Verdünnungsverhältnis wurden 95 verschiedene Messungen durchgeführt.

Dies ergab in dieser Messserie 665 Einzelmessungen (7 Verdünnungsreihen, 19 Flussgeschwindigkeiten, 5 verschiedene Profile). Weitere Reihen wurden mit Blut weiterer Spender und anderen Verdünnungsverhältnissen sowie verschiedenen Flussprofilen durchgeführt.

3.2 Gewinnung und Verarbeitung der Daten

Die gemessenen Intensitäten wurden auf dem Gerät gespeichert und konnten durch das URI-Interface (siehe Abschnitt 3.2.1) auf den Computer übertragen werden. Dort konnten sie anschließend mit MATLAB[®] weiterverarbeitet und ausgewertet werden.

3.2.1 Ultrasound Research Interface

Das Ultraschallsystem war mit dem Erweiterungspaket AxisTM Direct Ultrasound Research Interface Paket (URI) ausgestattet. Das Ultrasound Research Interface ermöglichte die Rohdaten abzuspeichern.

Herkömmlicherweise unterläuft das Ultraschallsignal einer Serie von patentrechtlich geschützten Signalverarbeitungsprozessen, bevor es am Monitor ausgegeben wird. Der Benutzer erhält die Daten als fertig verarbeitetes Signal (z. B. als B-Mode-Bild), das im DICOM Dateiformat gespeichert wird. Diese, vom klinischen Benutzer nicht zu beeinflussende und nicht überschaubaren herstellerspezifischen Bearbeitungsalgorithmen erschweren bzw. verhindern jedoch die Gewinnung von Rohdaten, welche für weitere Analysen und die Weiterverarbeitung nötig wären.

Die URI-Schnittstelle ermöglichte hingegen direkt hinter dem Beamformer die „beamformed“ RF-Daten (die strahlgeformten Frequenzdaten im Radiowellenbereich) noch vor jeglicher Signal- und Bildverarbeitung im Ultraschallgerät abzugreifen (siehe Abbildung 3.5). Im URI-Modus wurde das analoge Signal mit 40 MHz abgetastet und als RF-Datei gespeichert. Es kann auf einen externen Computer übertragen und dort weiter analysiert werden.

Zur offline Verarbeitung der RF-Daten wurde von der UC Davis das Paket URI-OPT (URI-Offline Processing Tool) entwickelt [Mai04]. Dies stellte lediglich

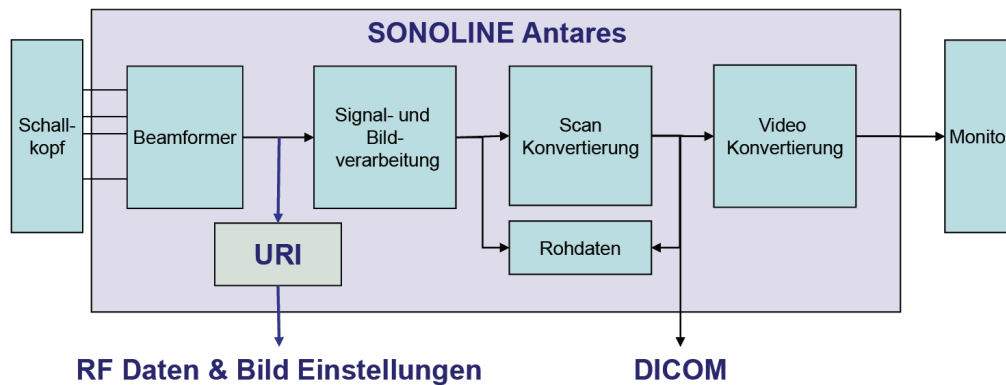


Abbildung 3.5: Piktographische Darstellung der Signalverarbeitung des Siemens Sonoline Antares

grundlegende Programme zur Verfügung, um die gewonnenen RF-Daten und Geräteeinstellungen vom Antares System auszulesen und mittels MATLAB zu bearbeiten.

Die grundlegenden Algorithmen des URI-OPT-Paketes waren nur geeignet zum Auslesen einzelner RF-Dateien. Aufgrund der großen Datenmenge wurde es jedoch nötig, ein Programm zu schreiben, dass die gesamten Algorithmen und Dateiverarbeitungsroutinen enthielt. Dieses Programm ermöglichte, ganze Ordner mit RF-Dateien auszuwerten. Für die Analysen und Auswertungen wurde der weitere Quellcode stark angepasst und weiter entwickelt.

3.3 Analyse der Messungen

Wie in Abschnitt 2.2 theoretisch hergeleitet, wird der Schall im Wesentlichen von den korpuskulären Anteilen des Blutes reflektiert. Daraus wurde die Arbeitshypothese abgeleitet, dass die gemessene Gesamtintensität über alle Flussgeschwindigkeiten proportional ist zur Anzahl an Teilchen, die das Messfenster passieren. Weiter sollte daher die gemessene Gesamtintensität über alle Geschwindigkeiten sowohl zum voreingestellten Blutfluss als auch zum Hämatokrit des untersuchten

Blutes proportional sein. Die Gesamtintensität über alle Flussgeschwindigkeiten konnte durch Integration der Intensitätsverteilung über die Frequenzen und die Zeit berechnet werden.

Sämtliche weiteren Verarbeitungsschritte des Signals nach dem Übertragen der RF-Daten auf den externen Computer (wie zum Beispiel das Auslesen der Headerinformationen, das Demodulieren, die Analyse des Dopplerspektrums, statistische Auswertung der Ergebnisse, etc.) wurden in MATLAB vorgenommen.

Als erstes wurde aus dem als RF-Datei gespeicherten Signal mittels der Quadraturdemodulation das Dopplersignal von der Trägerfrequenz getrennt. Die Vorgehensweise wurde bereits in Abschnitt 2.3.1 besprochen.

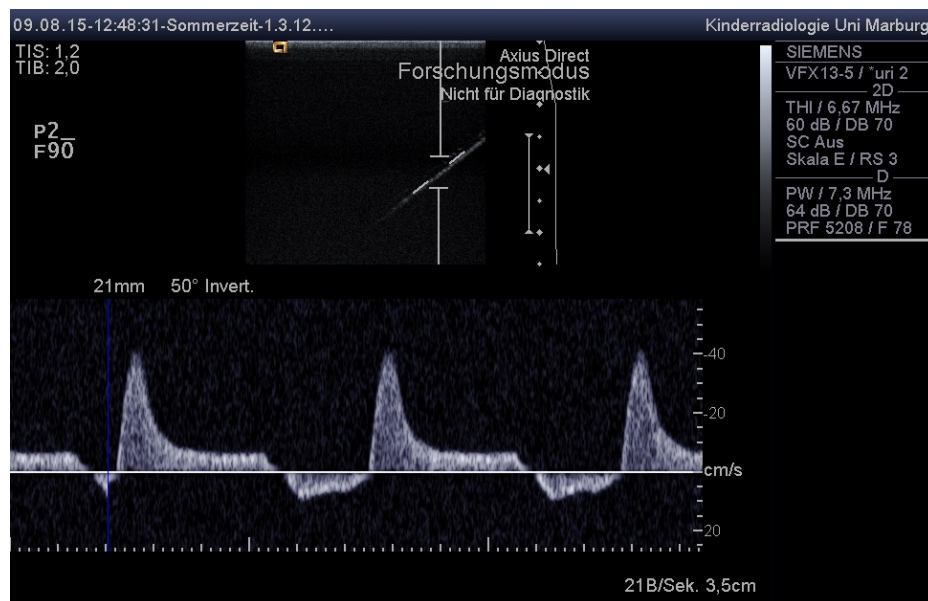


Abbildung 3.6: Darstellung des grauwertkodierte Dopplerspektrums beim Siemes Acuson Antares Ultraschallgerät.

Das Dopplerspektrum wird in der klinischen Sonographie üblicherweise grauwertkodierte am Monitor ausgegeben (siehe Abbildung 3.6). Für das Verständnis unserer Vorgehensweise war es jedoch sinnvoller, dass die Intensitätsverteilung

nicht helligkeitscodiert, sondern dreidimensional abgebildet wurde. Anschaulich ist der graphische Zusammenhang zwischen den beiden Darstellungsformen wie in Abbildung 3.7 zu verstehen.

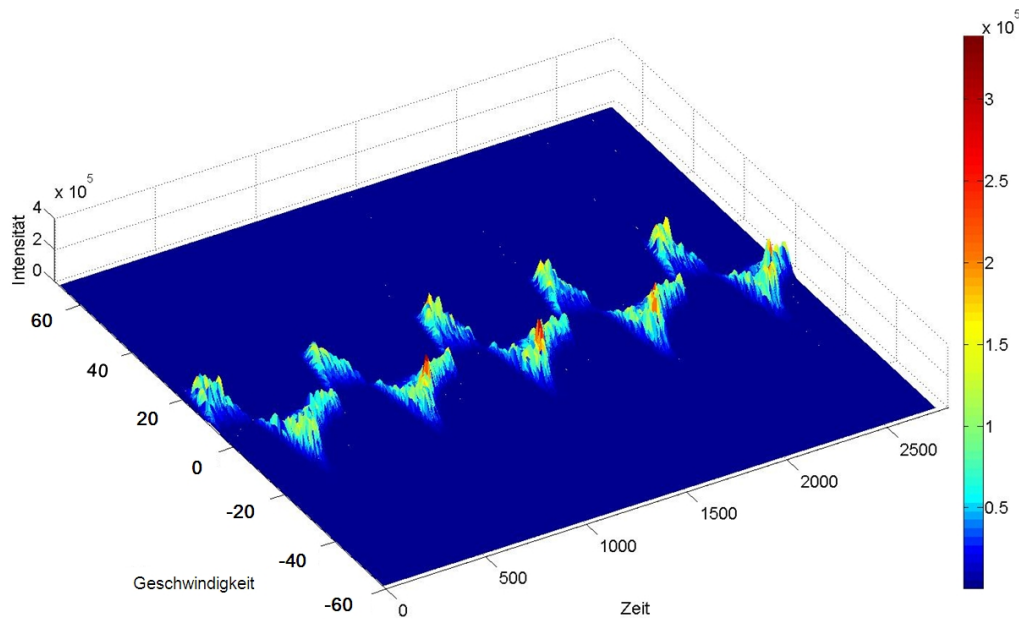


Abbildung 3.7: Anschaulicher Zusammenhang zwischen der grauwertkodierte Dopplerspektrum Darstellung zur dreidimensionalen Darstellung.

Bei der Darstellung als dreidimensionales Diagramm wurde die Zeit über die x-Achse, die Frequenzen über die y-Achse und die gemessenen Intensitäten auf der z-Achse abgetragen. Um den richtigen Zeithorizont wiederzugeben, wurde der Samplevektor in einen äquidistanten Zeitvektor überführt. Weiter wurde vor der Integration der Vektor der Geschwindigkeitsachse um den Dopplerwinkel und den Baselineshift bereinigt, damit die tatsächlichen Geschwindigkeiten widergespiegelt werden konnten.

3.3.1 Filtern der Daten

Um die unerwünschten Frequenzen, die die Messergebnisse verzerren könnten, zu minimieren und nur relevante durch den Blutfluss bedingte Frequenzen übrig zu behalten, wurde es nötig, das Signal zu filtern. Das ungefilterte Signal zeigte, wie in Grafik 2.15 erkennbar, eine sehr hohe Intensität bei geringen Frequenzen. Dies wurde zurückgeführt auf das Brummen der Geräte. Mittels eines Hochpass-Butterworth-Filter wurden diese Frequenzen rausgefiltert. Wie im Abschnitt 2.3.9 beschrieben, ist der Hochpass-Butterworth-Filter ein Chebyshev-Filter mit einer Welligkeit von Null.

Durch Anwendung eines Hochpass-Butterworth-Filters wurden Frequenzen oberhalb der Grenzfrequenz (Cutoff-Frequenz) ungeschwächt durchgelassen. Die gewählte normalisierte Cutoff-Frequenz musste zwischen 0 und 1 liegen, wobei 1 der Nyquist-Frequenz entsprach. Bei der Auswertung der Daten ergab eine Cutoff-Frequenz von 0,037 und eine Ordnung von 1 die sinnvollste Einstellung, da so keine wesentliche Information verloren ging. Dennoch wurden damit tiefe Frequenzen, die nicht im Zusammenhang mit dem Blutfluss standen, eliminiert.

3.3.2 Integration über die Geschwindigkeit

Zur Bestimmung der Durchflussmenge wurde das Volumen unterhalb des Intensitätsspektrums bestimmt. Hierfür wurden die Intensitäten über die Zeit und über die Geschwindigkeiten der korpuskulären Anteile integriert (siehe Abbildung 3.8).

Aufgrund der Abtastrate der RF-Datei ist die gemessene Intensität nur auf diskreten Intervallen definiert.

Nachdem in Abschnitt 2.3.10 zitierten Satz von Fubini (Gleichung 2.3.21), ist

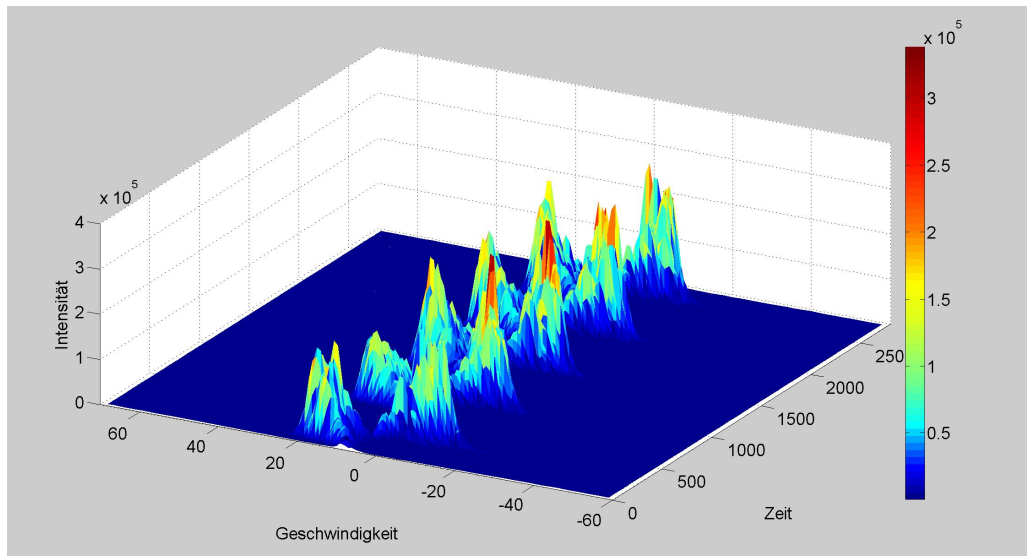


Abbildung 3.8: Darstellung der gemessenen Dopplerintensitäten je Flussvolumen über die Zeit.

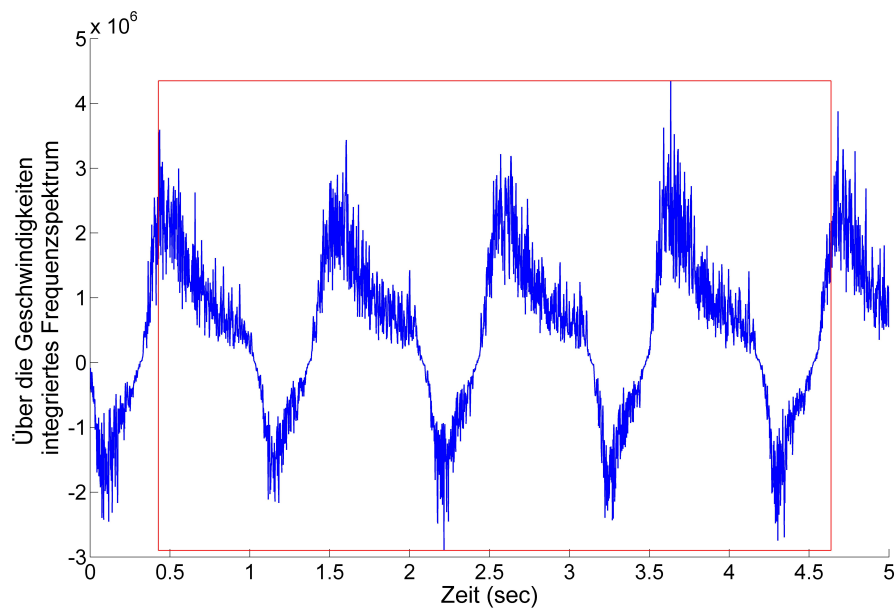


Abbildung 3.9: Vektor der über alle Flussgeschwindigkeiten integrierten Intensitäten.

das Ergebnis der Integration unabhängig von der Integrationsreihenfolge. Da zur Bestimmung der Periodenlänge die Zeit Information erhalten bleiben muss, wurde als erstes das Intensitätsspektrum über die Geschwindigkeiten integriert. Dies ergibt den in Abbildung 3.9 gezeigten Vektor. Die Perioden des Blutflusses sind deutlich zu erkennen.

3.3.3 Bestimmung der Periodenlänge

Für die Integration über die Zeit ist entscheidend, dass der Integrationszeitraum nur ganze Perioden enthält. Ansonsten kann es aufgrund der falschen Abgrenzung, zur fehlerhaften Quantifizierung des Gesamtflusses pro Sekunde kommen.

Zur Bestimmung der Periodenlänge wurde die Korrelation des Vektors, der aus der Integration des Intensitätsspektrum über die Frequenzen gewonnen wurde, mit sich selbst berechnet. Dieses Verfahren wurde in Abschnitt 2.3.8 theoretisch beschrieben.

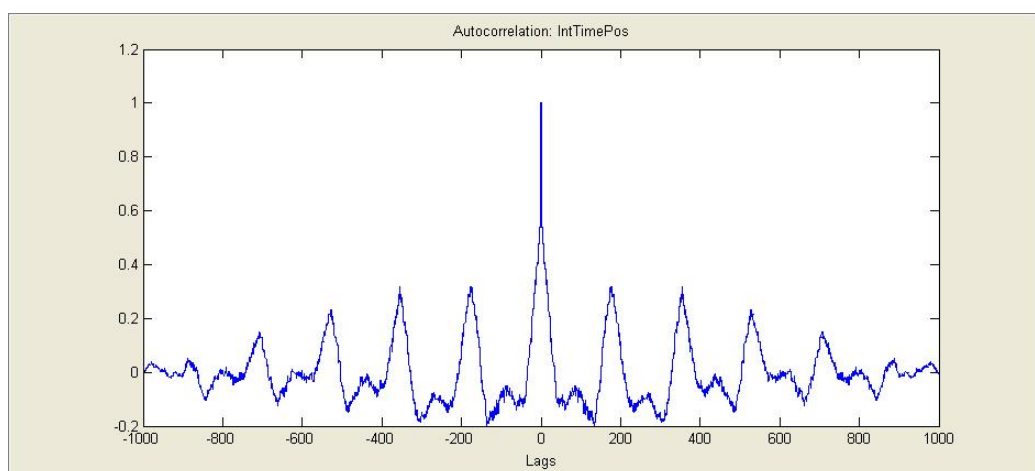


Abbildung 3.10: Darstellung der Autokorrelation eines pulsierenden Flusses über die Zeit.

In der Abbildung 3.10 wird die Autokorrelation einer bereits über die Geschwindigkeiten integrierten Intensitätsfunktion dargestellt. Die Position des ersten po-

sitiven Maximums größer Null zeigt die Anzahl an Elementen nach dem sich das Muster im Vektor wiederholt. Dies entspricht somit der Dauer einer Periode des pulsierenden Flusses.

Aus der Periodenlänge und der Gesamtlänge des Vektors wurde die maximale Anzahl der im Messzeitraum enthaltenen Perioden bestimmt. Der aus der Anzahl an ganzen Perioden (N_P) und Periodenlänge (L_P) erhaltene Gesamtintegrationszeitraum ($T_{Int} = N_P * L_P$) wurde um den zeitlichen Mittelpunkt zentriert und so der Startzeitpunkt und der Endzeitpunkt der Integration bestimmt. Somit konnte die Integration über die maximale Anzahl an ganzen Perioden im Messzeitraum erfolgen. Dies ist in den Abbildungen 3.9 und 3.11 durch das rote Rechteck verdeutlicht.

3.3.4 Entfernen der Echos von Luftblasen

Aufgrund des gewählten Versuchsaufbaus ist die vollständige Vermeidung von kleinen Luftblasen im System nicht möglich. Diese konnten in der Kette von der Blutabnahme bis zum Befüllen und Reinigen des Blutflussmodulators entstehen. Diese kleinen Bläschen waren meistens wandhaftend. Es konnte aber vorkommen, dass sich im Verlauf des Experiments eine der Blasen löste und mit dem Blut durch den Katheter wanderte. Da Luft ein sehr starkes Echo erzeugte, verursachten auch kleinste Luftblasen sehr starke Intensitätsausreißer, die zudem zufällig verteilt auftraten. Diese sind durch die deutlich helleren Pixel am linken Integrationsrand in Abbildung 3.11 ersichtlich.

Obwohl die Gesamtintensität pro Sekunde immer über mehrere Perioden gemittelt wurde, führte das starke Echo von Luftblasen dazu, dass die Messung die Varianz erhöhte und die Ergebnisse verfälscht wurden (siehe Abbildung 4.3). Um die Auswertungen um diese Effekte zu bereinigen, wurde die folgende Methode

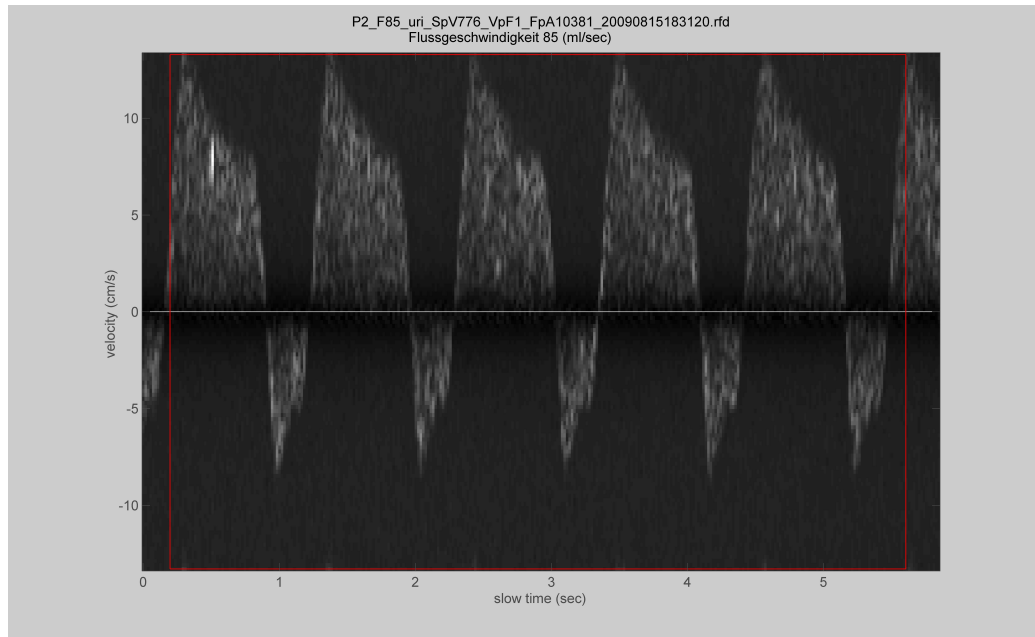


Abbildung 3.11: Grauwertkodierte Dopplerspektrum mit starkem Intensitätsecho einer Luftblase (helle Pixel am linken Rand).

entwickelt:

Nachdem durch die Autokorrelation die Periodenlänge bestimmt war, wurde in jeder Periode die maximale Intensität bestimmt. Diese wurden in einem Vektor $\vec{x} = (m_1, m_2, \dots, m_p)$ gespeichert (wobei hier m_1 das Maximum der ersten Periode und m_p das Maximum der letzten Periode ist).

Von dem erhaltenen Vektor \vec{x} wurde, aufgrund der höheren Robustheit, der Median bestimmt. Alle Elemente des ursprünglichen Intensitätsvektor für die $x_i > k \cdot \text{Median}(\vec{x})$ galt, wurden durch den Median ersetzt. Hierbei konnte $k > 1$ beliebig gewählt werden. Mit diesem Algorithmus wurden die störenden Echos der Luftbläschen wirkungsvoll und vollständig eliminiert.

3.3.5 Integration über die Zeit

Nach der Bestimmung des Zeitraums über den integriert wurde, konnte anschließend zur Volumenbestimmung das gesamte Zeit-Geschwindigkeits-Integral eines Pulses bestimmt werden. Daraus ließ sich die durchschnittliche Fläche unter der Funktion pro Sekunde bestimmen. Diese spiegelte die Gesamtintensität aller Flussgeschwindigkeiten pro Sekunde wider.

Wie vorher eingeführt, stand diese Gesamtintensität im linearen Zusammenhang mit der Durchflussmenge. Daher war es möglich, die Abhängigkeit der Gesamtintensität pro Sekunde zu dem durch den Perfusor vorgegebenen Flussvolumen und dem Hämatokrit zu bestimmen.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Flussmodell entwickelt, das es ermöglichte typische physiologische Flussprofile zu simulieren. In diesem Kapitel werden die gewonnenen Daten statistisch und grafisch ausgewertet und diskutiert. Ziel dabei war, mögliche statistisch signifikante Korrelationen zwischen der Flussgeschwindigkeit, dem Hämatokrit und der gemessenen Gesamtintensität zu detektieren. Durch diese Korrelationen wäre es umgekehrt möglich bei bekannten Hämatokrit den Bruttofluss zu bestimmen.

4.1 Ergebnisse des Modellaufbaus

Das Flussmodell ermöglichte typische physiologische Flussprofile zu simulieren und die Flüsse mit Hilfe des Ultraschalls zu quantifizieren. Der Bruttofluss konnte unabhängig vom Flussprofil im physiologischen Bereich gewählt werden. Er war von 1 ml/h bis 99 ml/h einstellbar. Die 50 ml-Spritze des Perfusors begrenzte zwar das Volumen der jeweiligen Versuchsserie, hat aber den entscheidenden Vorteil der exakten Volumengabe. Kleine Kreislumpen hatten zu einer beträchtlichen Luftbeimischung geführt und von Rollerpumpen war aus dem klinischen Alltag bekannt, dass diese Erythrozyten nicht zerstörungsfrei transportierten.

Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte und in Abschnitt 3.1.2 beschriebene mikroprozessorgesteuerte Flussmodulator ermöglichte es, den vom Perfusor vorgegebenen Bruttofluss zu modellieren. Durch Programmieren des Mikroprozessors konnten beliebig viele verschiedene reproduzierbare physiologische Fluss-

profile erstellt werden (siehe Abbildung 4.1). Die verwendeten Flussprofile hatten eine Pulsfrequenz von 1 Hz (60 Schläge pro Minute).

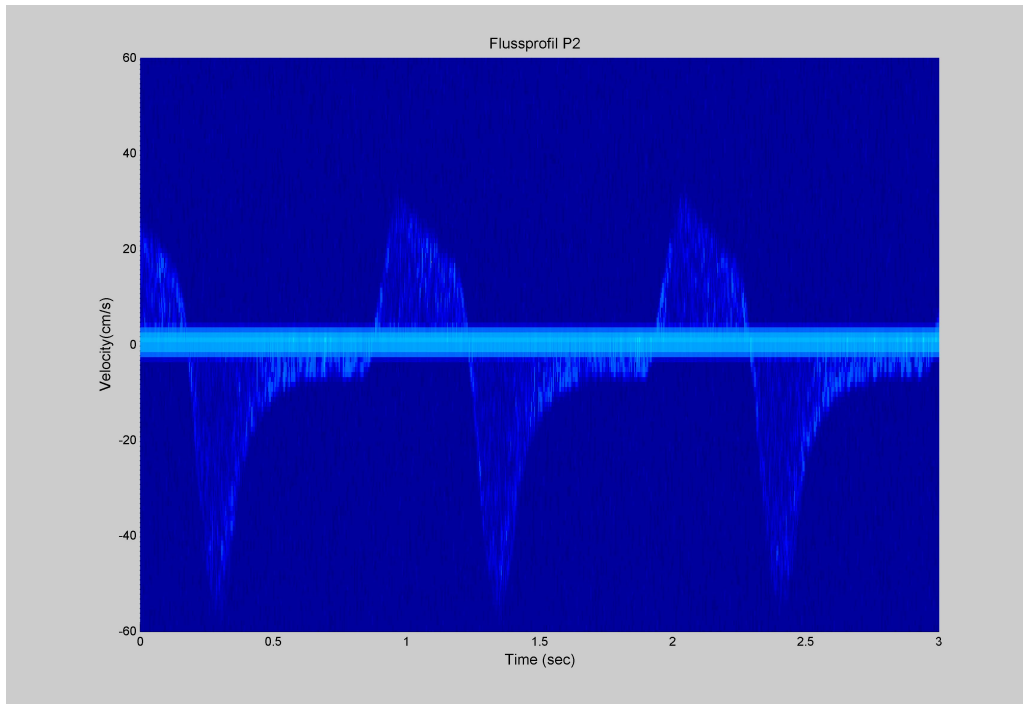


Abbildung 4.1: Darstellung eines typischen Flussprofils mit Blut.

Die eigentliche Messstrecke bestand aus einer Ernährungssonde aus Polyurethan, die durch Butandiol geführt wurde. Das Butandiol besitzt eine gewebeähnliche Impedanz und wurde vor jeder Versuchsserie im Vakuum entgast. Hierdurch war es möglich, möglichst physiologische Bedingungen zu schaffen und die Signalableitung blieb artefaktfrei.

Das Modell zeichnete sich durch einen einfachen und kostengünstigen Aufbau aus, bei dem die Flüssigkeiten keiner zusätzlichen Luftbeimengung ausgesetzt waren. Alle Teile, mit denen das Flussmedium Kontakt hatte, waren austauschbare Einmalartikel, was die Wartung und Reinigung erheblich erleichterte.

Das Modell wurde zuerst mit Cellcheck-400 getestet. Dies ist eine stabilisierte

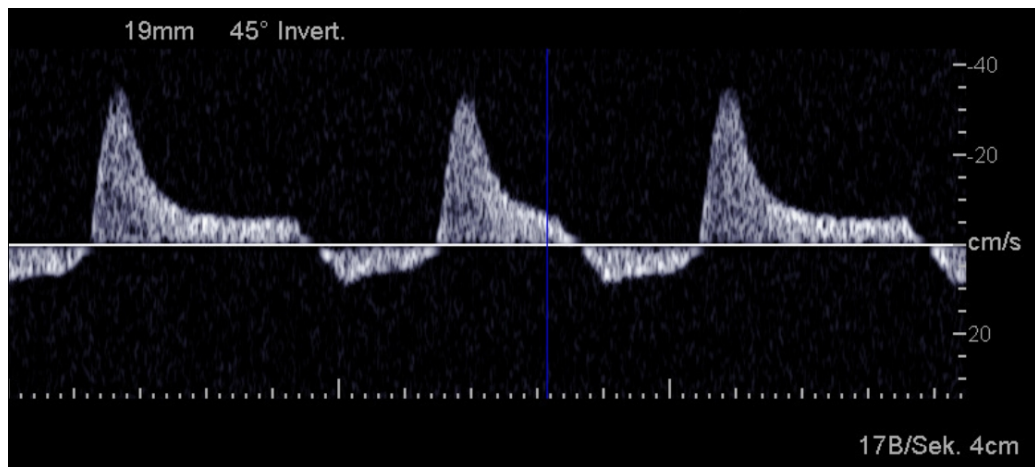


Abbildung 4.2: Dopplersignal des Flusses im Phantommodell mit verdünntem Ultraschallsignalverstärker.

Suspension aus Latex-Kügelchen. Das erhaltene Echo war jedoch zu schwach für weitere Messungen.

Anschließend erfolgten Messungen mit dem Ultraschallsignalverstärker Sono-vue, welches in verschiedenen Verdünnungsreihen mit NaCl 0,9 % zur Anwendung kam. Die Suspensionen waren bezüglich der Viskosität und Echogenität sehr gut geeignet (siehe Abbildung 4.2). Hierdurch konnten die entscheidenden Einstellmaßnahmen vorgenommen werden und die Stabilität der Datenverarbeitung überprüft werden.

Nach Etablierung des Messverfahrens erfolgten die beschriebenen Messreihen mit EDTA-Blut einzelner Probanden und in Verdünnungsreihen.

4.2 Erstellung von verlässlichen Daten und Korrektur von Luftblasen

In den Programmen wurden Algorithmen zur Bestimmung der optimalen Periodenlänge und zum Bereinigen von Störungen durch Luftblasen implementiert.

Für jedes Flussprofil und jeden Bruttofluss wurden mindestens fünf Herzzyklen gemessen. Dieses erhöhte die Verlässlichkeit der Messung und verringerte die Wahrscheinlichkeit, dass ein nicht repräsentativer Zyklus ausgewertet wurde.

Danach wurde das gemessene Doppler-Frequenzspektrum in ein Geschwindigkeitsspektrum umgerechnet und über die verschiedenen Geschwindigkeiten integriert. Durch Berechnung der Autokorrelation des Vektors konnte die Länge eines Zyklus berechnet und die maximale Anzahl an Zyklen in der Messung bestimmt werden.

Zur Bereinigung von Ausreißern durch Luftblasen wurden pro Periode vom dem über die Geschwindigkeiten integrierten Vektor die maximale Gesamtintensität bestimmt, siehe Abschnitt 3.3.4. Aufgrund der größeren Robustheit gegenüber Ausreißern wurde statt des Mittelwertes der Median über alle Maxima im Messzeitraum berechnet.

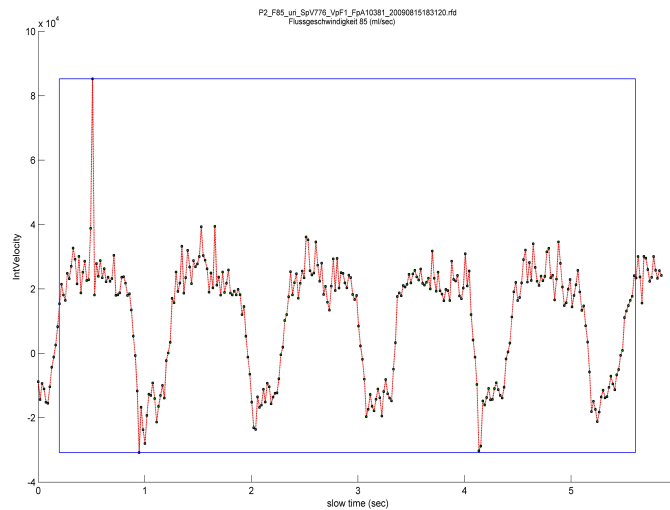


Abbildung 4.3: Darstellung des über alle Geschwindigkeiten integrierten Gesamtintensitätsvektor über die Zeit vor der Bereinigung von Ausreißern.

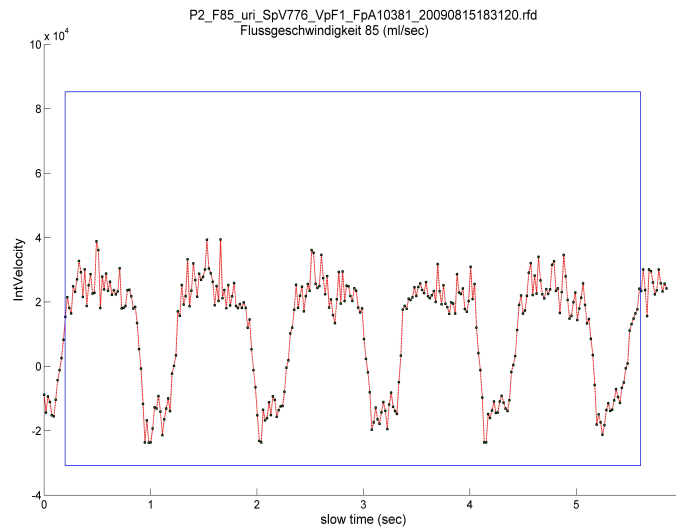


Abbildung 4.4: Darstellung des über alle Geschwindigkeiten integrierten Gesamtintensitätsvektor über die Zeit nach der Bereinigung von Ausreißer.

Die geringen und selten auftretenden Ausreißer waren als starke Abweichungen vom Median deutlich zu erkennen. In Abbildung 4.3 ist der über die Geschwindigkeiten integrierte Intensitätsvektor über die Zeit dargestellt. Die Luftblase erzeugte einen deutlichen Intensitätsausreißer in der ersten Periode.

Alle Elemente des Intensitätsvektors, für die die Abweichung vom Median nach oben mehr als 20 % betrug, wurden durch den Median ersetzt. Dies führte zum dem in Abbildung 4.4 dargestellten Vektor ohne Ausreißer. Durch die Implementierung dieses Algorithmus konnte die sporadisch im System auftauchende Luft vollständig entdeckt und rechnerisch bereinigt werden.

4.3 Auswertung der Gesamtintensitätskorrelationen

Nach der Etablierung des Modells und der verwendeten Algorithmen, wurde in einer Studie der Einfluss des Hämatokrites und des voreingestellten Flusses auf

die Gesamtintensität untersucht.

Zusätzlich zu den hier beschriebenen Ergebnissen wurden zur Verifizierung der Messdaten und zur Behandlung weiterer Fragestellungen (wie z. B. die Einstellung der Verstärkung, der Sendefrequenz, der Pulswiederholungsfrequenz, des Fokus) zahlreiche weitere Versuchsreihen erstellt. Hierbei wären vor Allem Messungen mit speziellen Flussprofilen oder unterschiedlichen Flussmedien (z. B. mit Ultraschallkontrastmitteln) zu nennen, deren Ergebnisse den hier vorgestellten ähnlich sind, aber auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll. Im Rahmen dieser Messreihen konnte ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit und die Genauigkeit der Flussmessungen nachgewiesen werden.

Im Folgenden wird zuerst auf die Messungen mit einem einheitlichen Flussprofil eingegangen. Hierbei wird in Abschnitt 4.3.1 als erstes die Auswirkung des voreingestellten Flusses auf die Gesamtintensität pro Sekunde ausgewertet. Im Abschnitt 4.3.2 wird anschließend der Zusammenhang der Gesamtintensität zum Hämatokritwert ausgewertet. Diese beiden Ergebnisse werden dann im Abschnitt 4.3.3 zusammengekommen untersucht und bewertet.

Des Weiteren wurden Intensitätsmessungen für unterschiedliche Flussprofile ausgewertet. Hierfür wurde das Volumen des Druckdoms vom Flussmodulator unterschiedlich komprimiert, so dass verschiedene Blutflussprofile erzeugt werden konnten. Der Vergleich der Messergebnisse wird in Abschnitt 4.4 vorgestellt und verifiziert.

Für alle Auswertungen der Messergebnisse wurden ANOVA-Analysen durchgeführt und die Regressionsgeraden bestimmt. Anschließend wurde die Güte der Approximation beurteilt. Eine kurze Erklärung der hier ausgewiesenen statistischen Größen befindet sich in Anhang 9.1.

4.3.1 Korrelation der gemessenen Gesamtintensität zum voreingestellten Bruttofluss

Die Auswertungen in diesem Abschnitt stützen sich auf die Arbeitshypothese, dass je höher der voreingestellte Fluss ist, umso mehr korpuskuläre Anteile passieren pro Sekunde die Messstrecke. Hieraus sollte eine positive Korrelation zwischen der Gesamtintensität und dem Fluss nachzuweisen sein.

Zur Auswertung der Abhängigkeit der Messergebnisse zur Flussgeschwindigkeit wurde jede Messreihe zu einem Hämatokrit einzeln betrachtet. Die hier ausgewerteten Versuche bestanden aus sieben Messreihen mit dem Hämatokrit:

- $Hk_1 = 0,38$;
- $Hk_2 = 0,31$;
- $Hk_3 = 0,23$;
- $Hk_4 = 0,16$;
- $Hk_5 = 0,13$;
- $Hk_6 = 0,08$;
- $Hk_7 = 0,04$.

Die Ergebnisse nach Hämatokrit wurden in Abbildung 4.5 gezeigt. Hierbei wurde jede Hämatokritreihe in einer unterschiedlichen Farbe gezeichnet, um die Reihen deutlich voneinander abzugrenzen.

Die Regressionsgeraden durch die Messergebnisse für jede Hämatokritreihe sind in Abbildung 4.6 gezeigt. Zur besseren Darstellung wurden die Daten mit dem Faktor 10^5 skaliert. Die sehr ähnliche Steigung der einzelnen Reihen ist deutlich zu erkennen.

Die übersichtlichere Darstellung der Regressionsgeraden ohne die Messwerte in

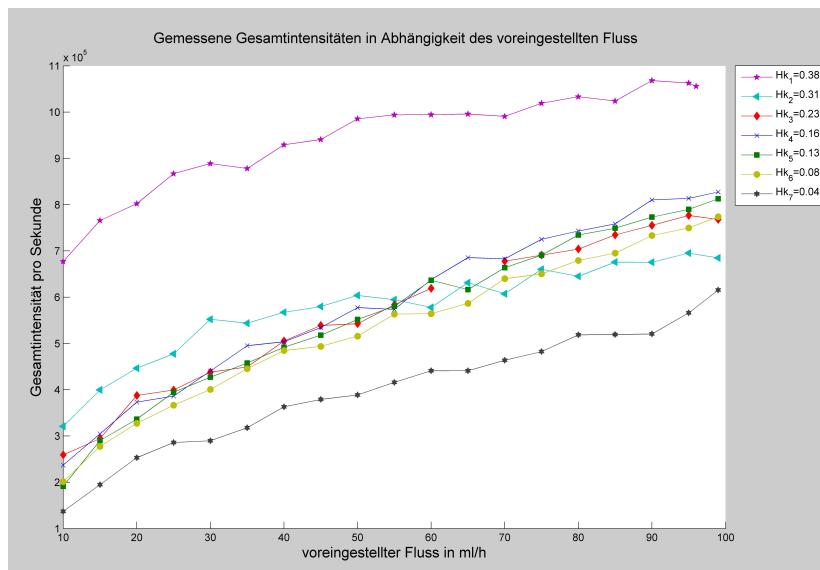


Abbildung 4.5: Zusammenhang der gemessenen Gesamtintensität und dem eingestellten Bruttofluss.

Abbildung 4.7 verdeutlicht die Ähnlichkeit der Steigungen.

Um die Qualität der Regression zu bewerten, wurden die oben eingeführten statistischen Parameter berechnet. Eine Übersicht über die berechneten Parameter befindet sich in Abbildung 4.8.

Der Vektor der Koeffizientenschätzer b bestand aus zwei Werten. Der erste gab den Achsenabschnitt der Regressionsgeraden an. Der zweite Wert entsprach der Steigung der Regressionsgeraden.

Die Steigungen sind für die verschiedenen Hämatokritwerte unterschiedlich. Bei einem Hämatokrit zwischen 0,16 und 0,06 ist sie deutlich steiler als bei einem höheren oder niedrigeren Hämatokrit. Die durchschnittliche Steigung der Geraden lag bei $mean(b_2) = 5105,8$. Des Weiteren ist aus den Abbildungen 4.6-4.7 auch zu erkennen, dass die Abstände zwischen den einzelnen Verdünnungsreihen nicht monoton sind.

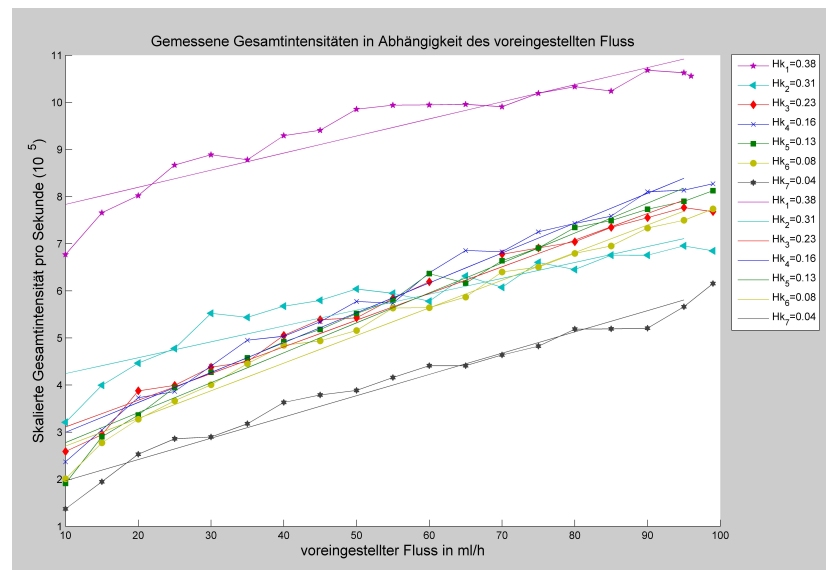


Abbildung 4.6: Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde in Abhängigkeit vom Hämatokritwert mit den jeweiligen Regressionsgeraden.

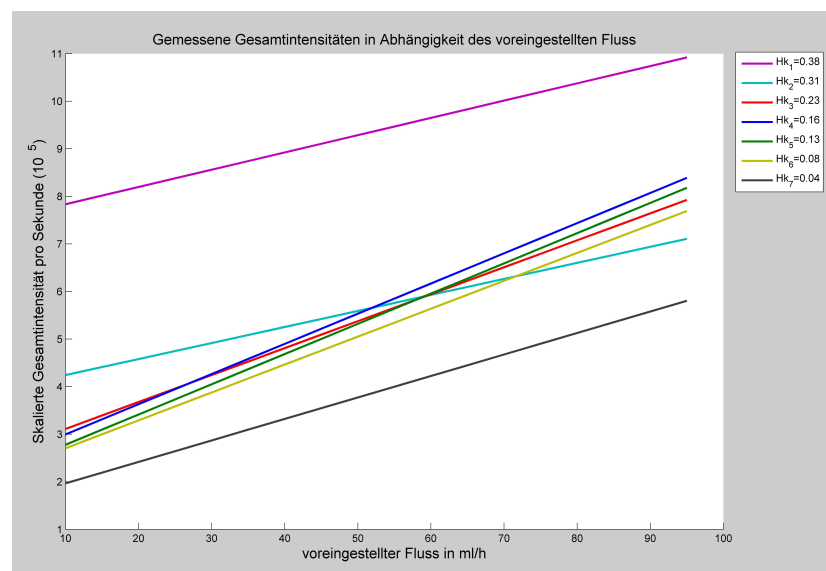


Abbildung 4.7: Darstellung der Regressionsgeraden über die Verteilung der skalierten gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde.

Übersicht über die statistischen Auswertungen

Koeffizientenschätzer b:

HK 0.38: 7.471e+005, 3630(F)
 HK 0.31: 3.906e+005, 3370(F)
 HK 0.23: 2.544e+005, 5664(F)
 HK 0.16: 2.362e+005, 6343(F)
 HK 0.13: 2.144e+005, 6353(F)
 HK 0.08: 2.118e+005, 5866(F)
 HK 0.04: 1.516e+005, 4515(F)

Standardabweichung:

HK 0.38: 2.074e+004, 339.5(F)
 HK 0.31: 2.044e+004, 333.2(F)
 HK 0.23: 1.363e+004, 222.9(F)
 HK 0.16: 1.355e+004, 220.8(F)
 HK 0.13: 1.516e+004, 247.1(F)
 HK 0.08: 1.276e+004, 208(F)
 HK 0.04: 1.211e+004, 197.4(F)

t-Statistik:

HK 0.38: 36.02, 10.69(F)
 HK 0.31: 19.11, 10.11(F)
 HK 0.23: 18.67, 25.41(F)
 HK 0.16: 17.44, 28.73(F)
 HK 0.13: 14.14, 25.71(F)
 HK 0.08: 16.6, 28.2(F)
 HK 0.04: 12.52, 22.88(F)

p-Werte:

HK 0.38: 1.71e-017, 5.759e-009(F)
 HK 0.31: 6.299e-013, 1.312e-008(F)
 HK 0.23: 2.767e-012, 2.326e-014(F)
 HK 0.16: 2.781e-012, 7.535e-016(F)
 HK 0.13: 7.869e-011, 4.769e-015(F)
 HK 0.08: 6.146e-012, 1.026e-015(F)
 HK 0.04: 5.272e-010, 3.29e-014(F)

korrigierte R²-Werte:

HK 0.38: 0.8629
 HK 0.31: 0.8491
 HK 0.23: 0.9743
 HK 0.16: 0.9786
 HK 0.13: 0.9735
 HK 0.08: 0.9778
 HK 0.04: 0.9667

Abbildung 4.8: Übersicht über die Ergebnisse der stochastischen Regression über die Flussgeschwindigkeiten für die verschiedenen Hämatokrite.

Die Standardabweichungen der Regressionsgeraden sowohl bezüglich des Achsenabschnittes als auch bezüglich des Flusses waren unter Berücksichtigung des Maßstabes sehr gering (siehe Anhang 9.1). Die Qualität der linearen Regression zeigt sich auch an den guten korrigierten R^2 -Werten. Bei einem Signifikanzniveau von 0,1 % liegt der kritische t-Wert für die Reihen bei 3,883. Daher muss die Nullhypothese ($H_0 : b = 0$) für alle Werte verworfen werden. Die berechneten p-Werte waren für alle Hämatokrite deutlich kleiner als $1,3 \cdot 10^{-8}$.

Zusammenfassend unterstützen die statistischen Parameter die Ergebnisse der linearen Regression zum voreingestellten Bruttofluss deutlich. Die angegebenen Beta-Faktoren können daher umgekehrt zur Berechnung des Gesamtflusses bei bekannter Intensität und Hämatokrit verwendet werden.

4.3.2 Korrelation der Gesamtintensität zum Hämatokrit

Neben der Abhängigkeit vom Fluss wurden die bei verschiedenen Bruttoflüssen gemessenen Gesamtintensitäten auch in Abhängigkeit vom Hämatokrit untersucht. Hierbei wurden die Versuche nach Flussgeschwindigkeiten gruppiert und die gemessene Gesamtintensität in Bezug zum Hämatokrit gezeigt. Die Messreihen der voreingestellten Flüsse waren:

$$\begin{aligned} F_1 &= 10 \text{ ml/h}; & F_2 &= 15 \text{ ml/h}; & F_3 &= 20 \text{ ml/h}; & F_4 &= 25 \text{ ml/h}; \\ F_5 &= 30 \text{ ml/h}; & F_6 &= 35 \text{ ml/h}; & F_7 &= 40 \text{ ml/h}; & F_8 &= 45 \text{ ml/h}; \\ F_9 &= 50 \text{ ml/h}; & F_{10} &= 55 \text{ ml/h}; & F_{11} &= 60 \text{ ml/h}; & F_{12} &= 65 \text{ ml/h}; \\ F_{13} &= 70 \text{ ml/h}; & F_{14} &= 75 \text{ ml/h}; & F_{15} &= 80 \text{ ml/h}; & F_{16} &= 85 \text{ ml/h}; \\ F_{17} &= 90 \text{ ml/h}; & F_{18} &= 95 \text{ ml/h}; & F_{19} &= 99 \text{ ml/h}. \end{aligned}$$

Die gemessenen Gesamtintensitäten der Reihen sind in Abbildung 4.9 dargestellt. Entgegen der erwarteten Hypothese schwanken die gemessenen Intensitäten bei gleichem Fluss deutlich zwischen den Hämatokritwerten.

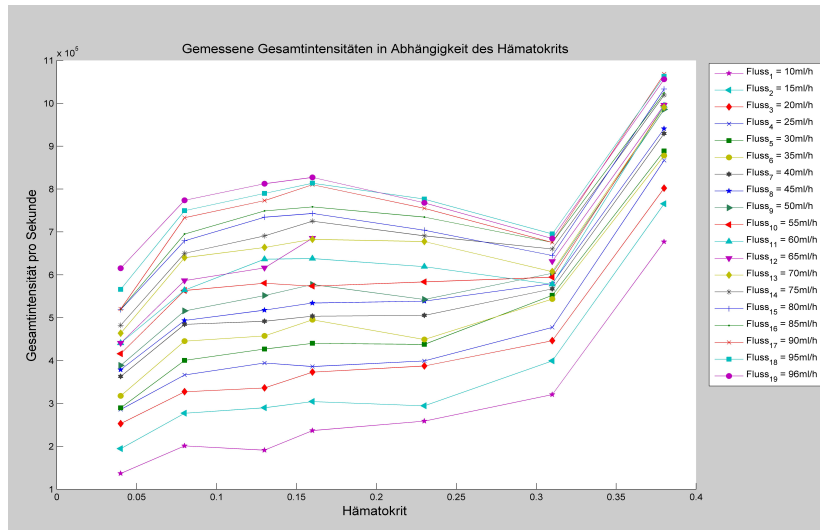


Abbildung 4.9: Darstellung der Messreihen mit unterschiedlichem voreingestellten Bruttofluss in Abhängigkeit des Hämatokrits.

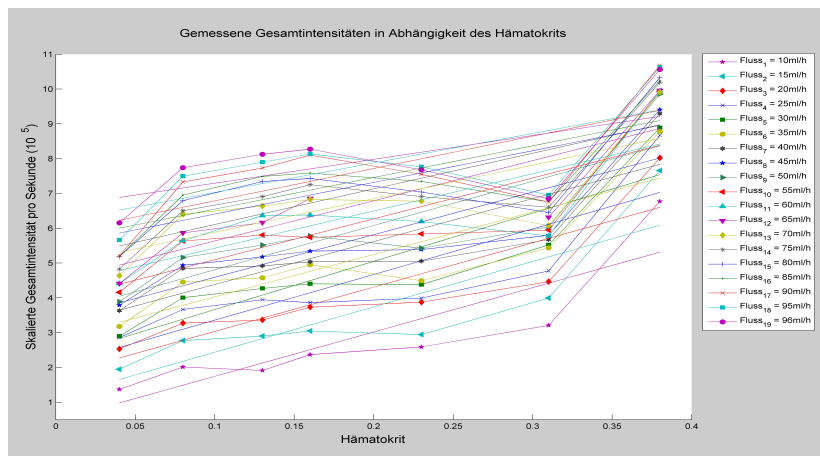


Abbildung 4.10: Darstellung aller Messreihen und der dazugehörigen Regressionsgeraden.

Für die Messreihen wurden die Regressionsgeraden der Abhängigkeit vom Hämatokrit berechnet. Die Messergebnisse und ihre Regressionsgeraden sind in Abbildung 4.10 dargestellt.

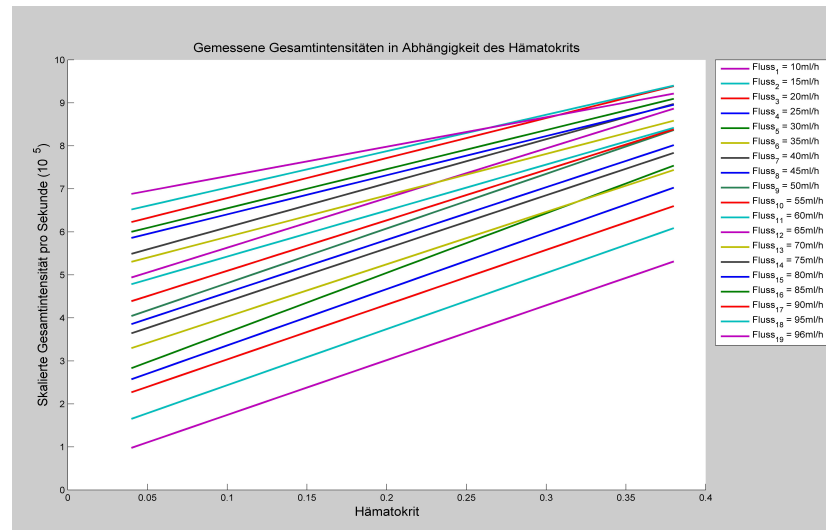


Abbildung 4.11: Lineare Regressionen der gemessenen Intensitäten pro Sekunde in Abhängigkeit vom voreingestellten Bruttofluss.

Aus den Abbildungen ist zu erkennen, dass unverdünntes EDTA-Blut offensichtlich eine höhere Echogenität hat. Bei einem Hämatokrit von 0,38 lässt die Echogenität besonders bei großen Flussgeschwindigkeiten deutlich nach. Bei Hämatokritwerten zwischen 0,08 und 0,23 nimmt die gemessene Gesamtintensität wieder zu (Abbildung 4.9-4.10).

Abbildung 4.11 zeigt die jeweiligen Regressionsgeraden aller voreingestellten Flussgeschwindigkeiten.

Werden nur die Regressionsgeraden betrachtet, kann zwar eine Proportionalität zum Hämatokrit gezeigt werden, die statistischen Auswertungen zeigen jedoch, dass die Qualität dieser linearen Regressionen nicht ausreichend sind (Abbildung 4.12). Das Bestimmtheitsmaß der Korrelation (die korrigierten R^2 -Werte)

Übersicht über die statistischen Auswertungen

Koeffizientenschätzer b:

korrigierte R²-Werte: Standardabweichung:

Fluss 10: 4.689e+004, 1.275e+006(HK)	Fluss 10: 0.7088	Fluss 10: 7.152e+004, 3.227e+005(HK)
Fluss 15: 1.132e+005, 1.304e+006(HK)	Fluss 15: 0.6758	Fluss 15: 7.866e+004, 3.549e+005(HK)
Fluss 20: 1.761e+005, 1.273e+006(HK)	Fluss 20: 0.7178	Fluss 20: 7e+004, 3.158e+005(HK)
Fluss 25: 2.049e+005, 1.311e+006(HK)	Fluss 25: 0.6619	Fluss 25: 8.137e+004, 3.671e+005(HK)
Fluss 30: 2.278e+005, 1.385e+006(HK)	Fluss 30: 0.7535	Fluss 30: 6.981e+004, 3.15e+005(HK)
Fluss 35: 2.81e+005, 1.218e+006(HK)	Fluss 35: 0.6806	Fluss 35: 7.272e+004, 3.281e+005(HK)
Fluss 40: 3.149e+005, 1.234e+006(HK)	Fluss 40: 0.672	Fluss 40: 7.5e+004, 3.384e+005(HK)
Fluss 45: 3.366e+005, 1.224e+006(HK)	Fluss 45: 0.6868	Fluss 45: 7.21e+004, 3.253e+005(HK)
Fluss 50: 3.536e+005, 1.271e+006(HK)	Fluss 50: 0.6571	Fluss 50: 7.972e+004, 3.597e+005(HK)
Fluss 55: 3.919e+005, 1.175e+006(HK)	Fluss 55: 0.5942	Fluss 55: 8.327e+004, 3.757e+005(HK)
Fluss 60: 4.356e+005, 1.07e+006(HK)	Fluss 60: 0.5137	Fluss 60: 8.752e+004, 3.948e+005(HK)
Fluss 65: 4.478e+005, 1.154e+006(HK)	Fluss 65: 0.6281	Fluss 65: 8.274e+004, 3.757e+005(HK)
Fluss 70: 4.919e+005, 9.647e+005(HK)	Fluss 70: 0.4774	Fluss 70: 8.4e+004, 3.79e+005(HK)
Fluss 75: 5.081e+005, 1.024e+006(HK)	Fluss 75: 0.5456	Fluss 75: 7.927e+004, 3.576e+005(HK)
Fluss 80: 5.497e+005, 9.103e+005(HK)	Fluss 80: 0.4172	Fluss 80: 8.768e+004, 3.956e+005(HK)
Fluss 85: 5.638e+005, 9.099e+005(HK)	Fluss 85: 0.4665	Fluss 85: 8.07e+004, 3.641e+005(HK)
Fluss 90: 5.857e+005, 9.297e+005(HK)	Fluss 90: 0.3808	Fluss 90: 9.515e+004, 4.293e+005(HK)
Fluss 95: 6.182e+005, 8.472e+005(HK)	Fluss 95: 0.3816	Fluss 95: 8.66e+004, 3.907e+005(HK)
Fluss 99: 6.609e+005, 6.856e+005(HK)	Fluss 99: 0.2477	Fluss 99: 8.811e+004, 3.975e+005(HK)

t-Statistik:

p-Werte:

Fluss 10: 0.6557, 3.95(HK)	Fluss 10: 0.541, 0.01085(HK)
Fluss 15: 1.439, 3.675(HK)	Fluss 15: 0.2098, 0.01437(HK)
Fluss 20: 2.516, 4.032(HK)	Fluss 20: 0.05346, 0.01(HK)
Fluss 25: 2.518, 3.57(HK)	Fluss 25: 0.05331, 0.01604(HK)
Fluss 30: 3.263, 4.398(HK)	Fluss 30: 0.02238, 0.007035(HK)
Fluss 35: 3.865, 3.713(HK)	Fluss 35: 0.01182, 0.01381(HK)
Fluss 40: 4.199, 3.646(HK)	Fluss 40: 0.0085, 0.01481(HK)
Fluss 45: 4.669, 3.763(HK)	Fluss 45: 0.005487, 0.01312(HK)
Fluss 50: 4.435, 3.535(HK)	Fluss 50: 0.006796, 0.01665(HK)
Fluss 55: 4.706, 3.128(HK)	Fluss 55: 0.005308, 0.02602(HK)
Fluss 60: 4.977, 2.709(HK)	Fluss 60: 0.004185, 0.04233(HK)
Fluss 65: 5.413, 3.073(HK)	Fluss 65: 0.005645, 0.03719(HK)
Fluss 70: 5.857, 2.546(HK)	Fluss 70: 0.002056, 0.05154(HK)
Fluss 75: 6.41, 2.865(HK)	Fluss 75: 0.001371, 0.03522(HK)
Fluss 80: 6.269, 2.301(HK)	Fluss 80: 0.001516, 0.06969(HK)
Fluss 85: 6.986, 2.499(HK)	Fluss 85: 0.000925, 0.05453(HK)
Fluss 90: 6.155, 2.166(HK)	Fluss 90: 0.001646, 0.0826(HK)
Fluss 95: 7.139, 2.168(HK)	Fluss 95: 0.0008372, 0.08232(HK)
Fluss 99: 7.501, 1.725(HK)	Fluss 99: 0.0006658, 0.1452(HK)

Abbildung 4.12: Darstellung der statistischen Auswertungen der Korrelation der gemessenen Gesamtintensitäten zum Hämatokritwert für die verschiedenen vorgegebenen Flüsse.

schwankt deutlich zwischen 0,7535 bis 0,2477. Bei einem Signifikanzniveau von 0,1 % liegt der kritische t-Wert für die Korrelation zum Hämatokrit bei 5,408. Daher kann auch aufgrund der t-Statistiken die Nullhypothese ($H_0 : b = 0$) für keinen Wert verworfen werden. Insgesamt konnte daher nachgewiesen werden, dass der Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und der gemessenen Gesamtintensität nicht linearer proportional ist.

4.3.3 Zusammenfassung der Korrelation über Hämatokrit und Fluss

Nach der Einzelbetrachtung der Analyse der Messungen wurden die Messergebnisse zusammenfassend dreidimensional ausgewertet und die Regression über die Abhängigkeit von der voreingestellten Flussgeschwindigkeit und dem Hämatokritwert gemeinsam bewertet. Dies ergab die Abbildungen 4.13 und 4.14. Das Ansteigen der Intensitäten mit der Zunahme des Flusses ist deutlich zu erkennen. Die Ergebnisse bezüglich des Hämatokrits unterliegen, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, deutlichen Schwankungen.

Die Regressionsebene wurde durch die Menge der gemessenen Intensitäten gelegt (siehe Abbildung 4.15) und eine einheitliche Korrelationskonstante bestimmt. Die unskalierte Steigung betrug $11,15 \cdot 10^5$ hinsichtlich des Hämatokrits und 5.113 in Abhängigkeit vom voreingestellten Fluss.

Da die Intensität nicht proportional zum Hämatokrit ist (s.o.), ist die Approximation der Daten durch eine Regressionsebene nicht besonders gut. Dies ist auch aus den statistischen Daten in Abbildung 4.15 zu erkennen.

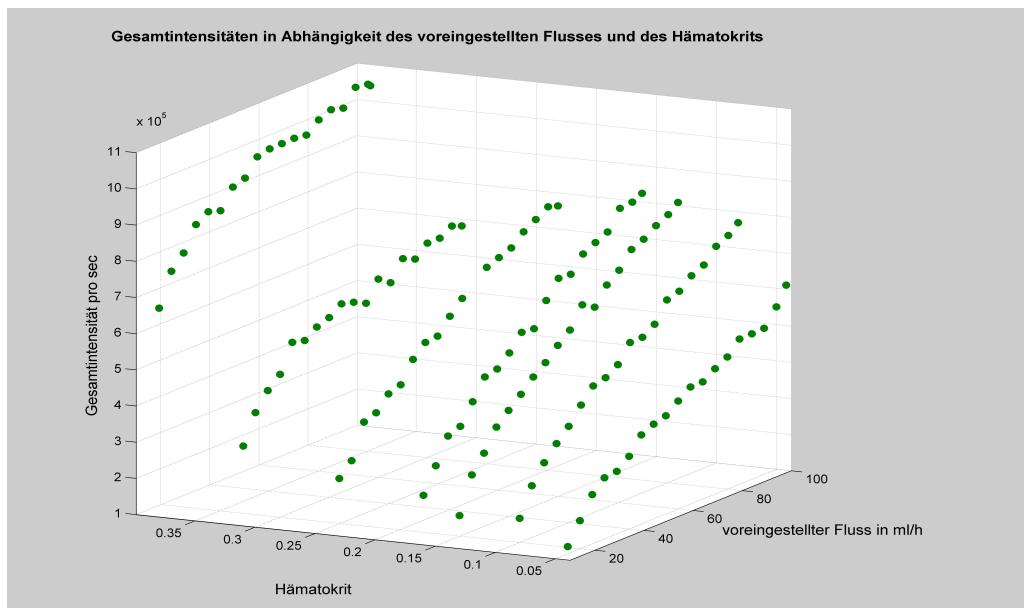


Abbildung 4.13: Dreidimensionale Darstellung der Intensitäten in Abhängigkeit der Hämatokritwerte und des voreingestellten Bruttoflusses.

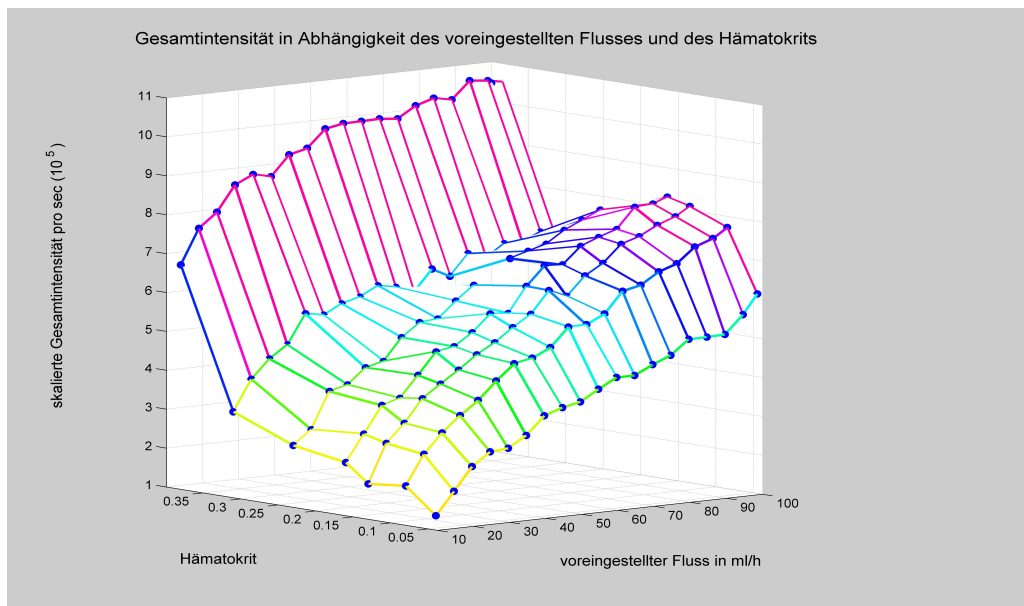


Abbildung 4.14: Gitternetzdarstellung der gemessenen Intensitäten in Abhängigkeit von Hämatokrit und Blutflussgeschwindigkeit.

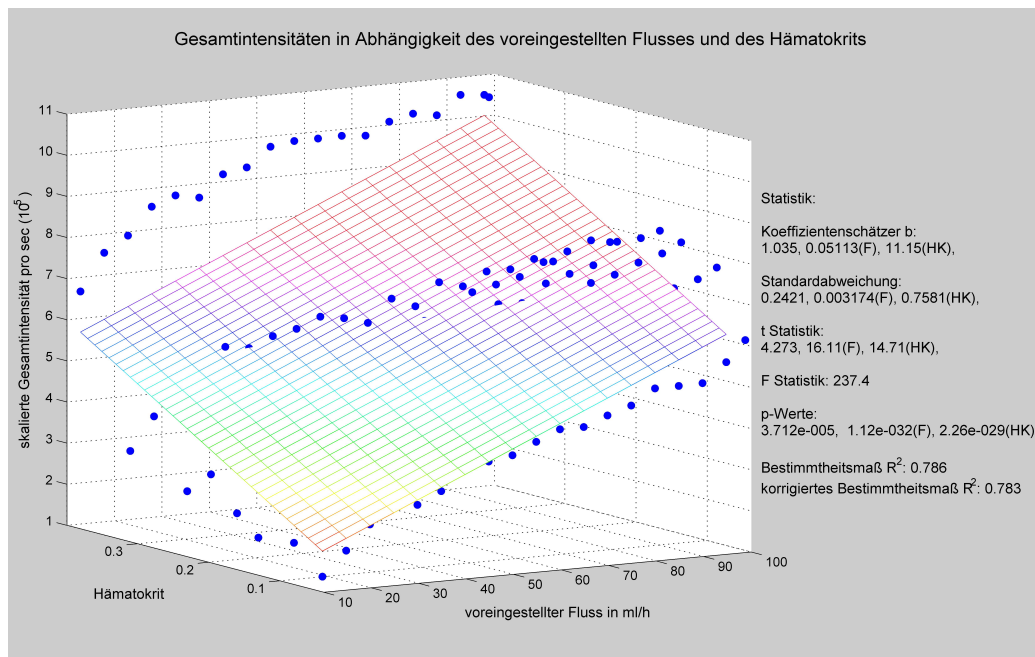


Abbildung 4.15: Darstellung der gemessenen Intensitäten und der Regressions-ebene der gemessenen Daten.

4.4 Einfluss des Flussprofils auf die Gesamtintensität pro Sekunde

Um die Daten weiter zu verifizieren, wurden Messungen mit verschiedenen Flussprofilen durchgeführt. Diese Versuche wurden separat von den vorher besprochenen Messergebnissen durchgeführt. Ziel war es zu überprüfen, in wie weit die gemessenen Gesamtintensitäten vom gewählten Flussprofil abhängig sind.

Hierfür wurde das Blut von den gleichen Probanden wie in der oben beschriebenen Versuchen so verdünnt, dass Messreihen mit den Hämatokriten von

- $Hk_1 = 0,44$
- $Hk_2 = 0,30$
- $Hk_3 = 0,24$
- $Hk_4 = 0,15$

entstanden.

Der vorgegebene Bruttofluss wurde wieder in 5 ml/h Schritten von 99 ml/h bis 20 ml/h eingestellt. Die drei hier gewählten verschiedenen Flussprofile sind in den Abbildungen 4.16 - 4.18 gezeigt.

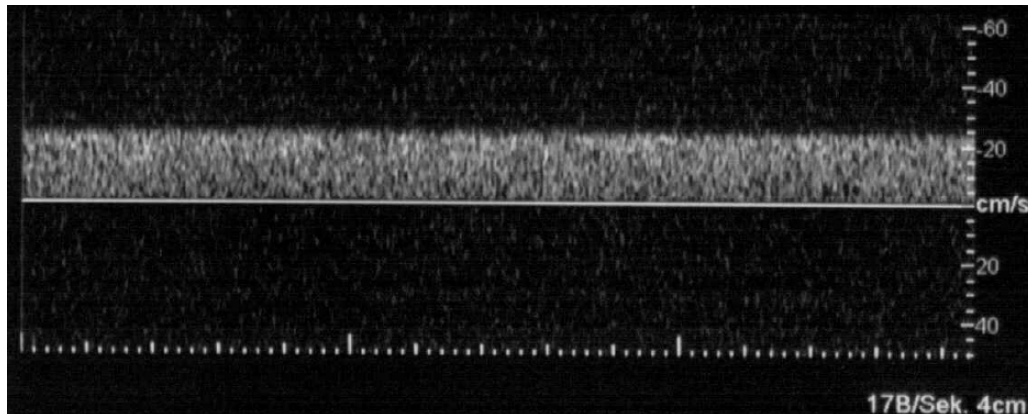


Abbildung 4.16: Grauwertkodierte Darstellung des Flussprofils P1.

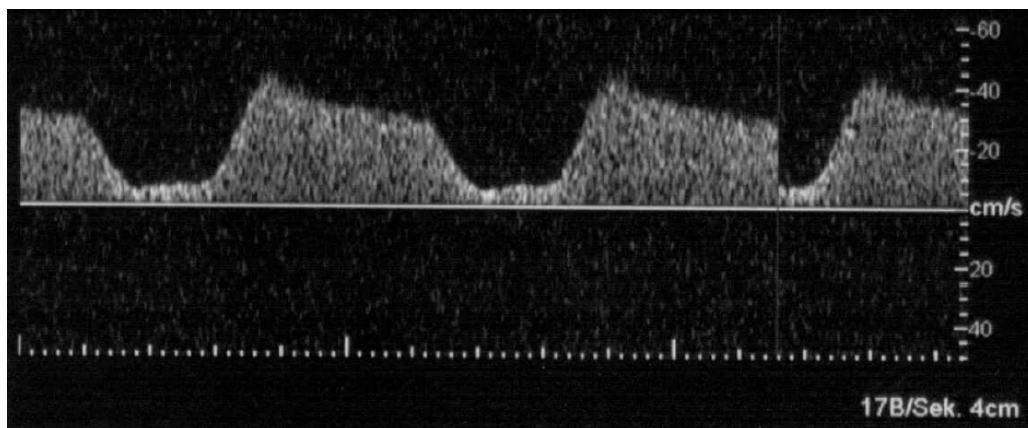


Abbildung 4.17: Grauwertkodierte Darstellung des Flussprofils P2.

Abbildung 4.19 zeigt auf der linken Seite die gemessenen Gesamtintensitäten der verschiedenen Hämatokrite für jedes Flussprofil. Die jeweiligen Regressionsgeraden der Hämatokrite sind für jedes Flussprofil rechts daneben. Die Korrelation der Gesamtintensität mit dem Bruttofluss ist deutliche zu erkennen. Aus den Regressionsgeraden ist zu erkenen, dass die Intensitäten bei einem Hämatokrit von

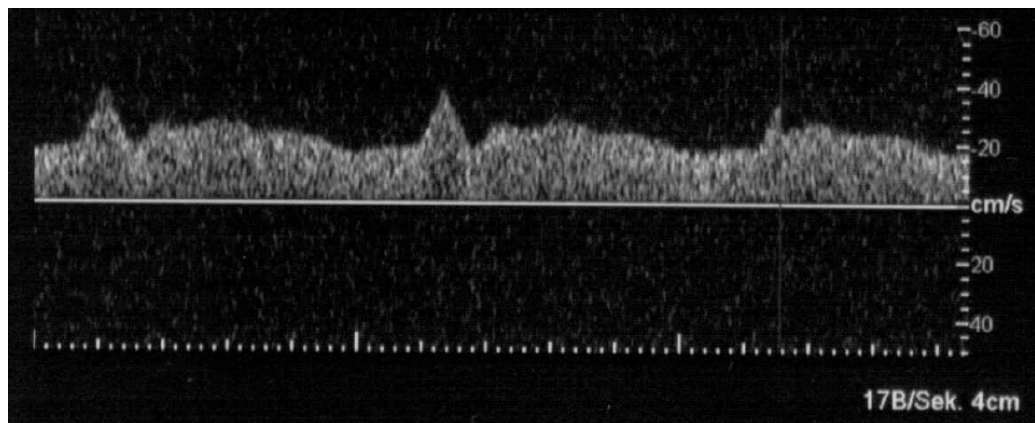


Abbildung 4.18: Grauwertkodierte Darstellung des Flussprofils P3.

0,30 am höchsten sind, gefolgt von denen bei einem Hämatokrit von 0,15 und am niedrigsten bei einem Hämatokrit von 0,44. Bei diesen Hämatokriten war die Steigung der Regressionsgeraden in Abhängigkeit vom Fluss nahezu gleich. Nur bei einem Hämatokrit von 0,24 ist eine deutliche Abweichung in der Steigung zu erkennen.

Weiter wurden die Ergebnisse der verschiedenen Flussprofile pro Hämatokrit miteinander verglichen. Hierfür wurden in Abbildung 4.20 links die Intensitäten der unterschiedlichen Profile mit gleichem Hämatokrit gemeinsam gezeigt. In der rechten Hälfte werden wieder die jeweiligen Regressionsgeraden dargestellt. Zusätzlich wurde der jeweilige Mittelwert über die Flussprofile berechnet und eingezeichnet (P_{mean}).

Es ist auffällig, dass die Intensitäten bei allen Hämatokriten für das Profil P1 am stärksten und für P2 am schwächsten waren. Werden die dazu gehörigen Flussprofile betrachtet, so fällt auf, dass das Flussprofil P1 konstant war und das Flussprofil P2 die größten Schwankungen in den Flussgeschwindigkeiten hatte.

Bei dem höchsten Hämatokrit von 0,44 lagen die Steigungen der Regressionsgeraden zwischen 0,0694 und 0,079. Bei einem Hämatokrit von 0,3 lagen die

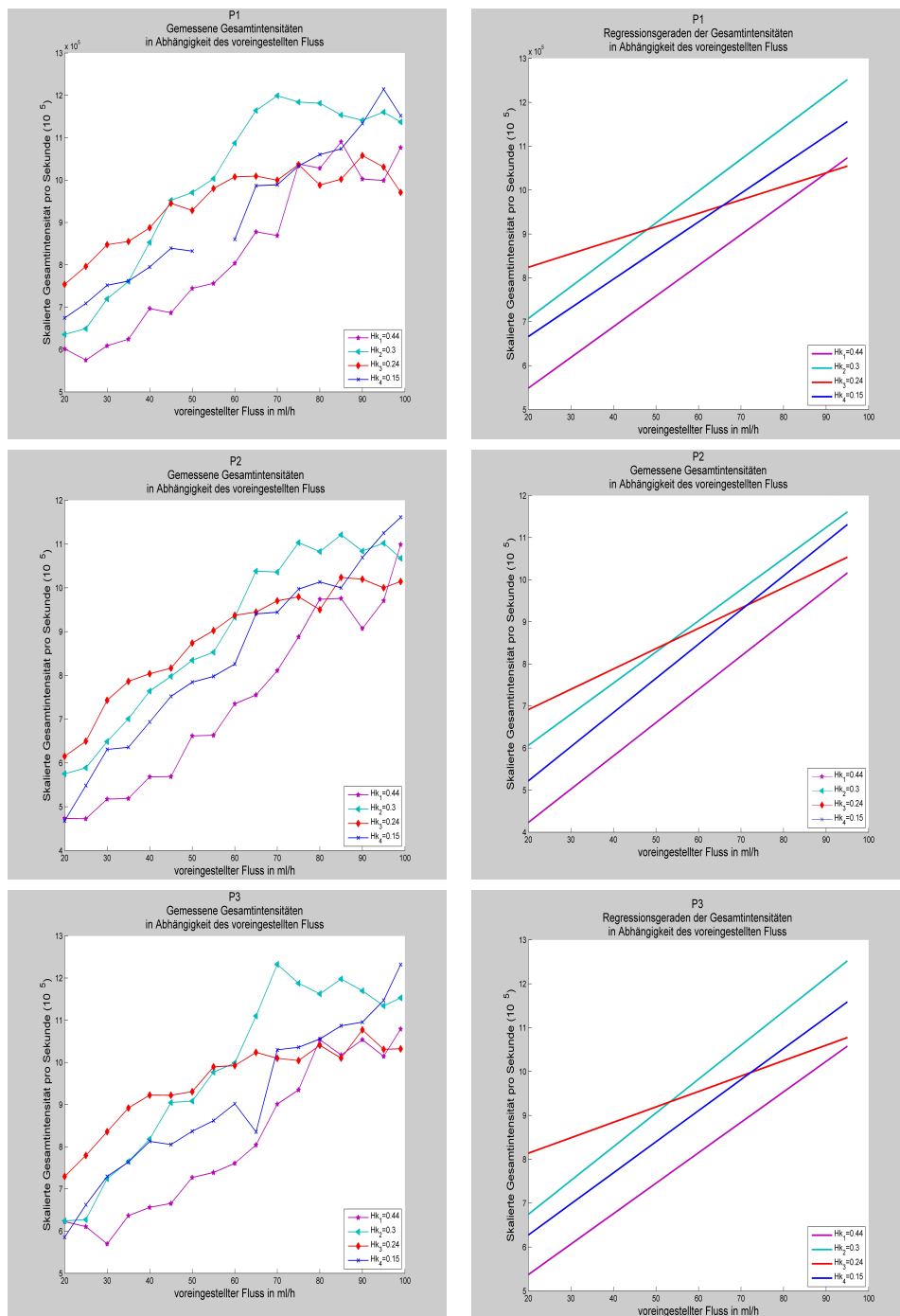


Abbildung 4.19: Darstellung der gemessenen Intensitäten pro Sekunde für verschiedene Flussprofile (links) und der Regressionsgeraden der Messungen (rechts).

Steigungen zwischen 0,0726 und 0,0770 und bei einem Hämatokrit von 0,24 zwischen 0,0307 und 0,0483. Bei dem geringsten untersuchten Hämatokrit von 0,15 bewegten sich die Steigungen der Regressionsgeraden zwischen 0,0653 und 0,0812. Die statistische Signifikanz der Regressionen und die ANOVA-Auswertung der gemessenen Intensität zum Fluss wurde in Abbildung 4.21 dargestellt.

Durch diese Messungen wurde gezeigt, dass das Flussprofil einen wesentlichen Einfluss auf die gemessene Gesamtintensität hat.

Bereits im Abschnitt 4.3.2 wurde gezeigt, dass die Gesamtintensität nicht linear proportional zum Hämatokrit ist. Daher werden die gemessene Gesamtintensitäten nicht weiter in Abhängigkeit von Hämatokrit dargestellt und auch die Berechnungen der Regressionsgeraden sind nicht weiter von Interesse.

In Abbildung 4.22 wurden die gemessenen Intensitäten in Abhängigkeit vom vor-eingestellten Bruttofluss und Hämatokritwert dreidimensional dargestellt. Hierbei erhielten die Messungen für jedes der drei Flussprofile eine andere Farbe. Flussprofil 1 wurde in blauen Punkten, Flussprofil 2 in grünen Quadraten und Flussprofil 3 in roten Dreiecken ausgegeben. Die Nähe der Messwerte unterschiedlicher Profile aber mit gleichem Hämatokrit und Bruttofluss war deutlich ersichtlich.

In Abbildung 4.24 wurde die Regressionsebene über alle Messungen eingezeichnet. Die statistische Auswertung befindet sich neben der Graphik.

Um den Einfluss des Flussprofils auf die gemessene Intensität weiter zu verdeutlichen, wurden weitere Messungen mit den Hämatokriten 0,432, 0,3456 und 0,2765 durchgeführt. Hierbei wurden 10 verschiedene Flussprofile programmiert. Für die Flussprofile 6 – 10 wurde ein zweiter Druckdome eingebaut, wodurch deutlich gleichmäßigere Profile erhalten wurden. Die Messergebnisse sind daher

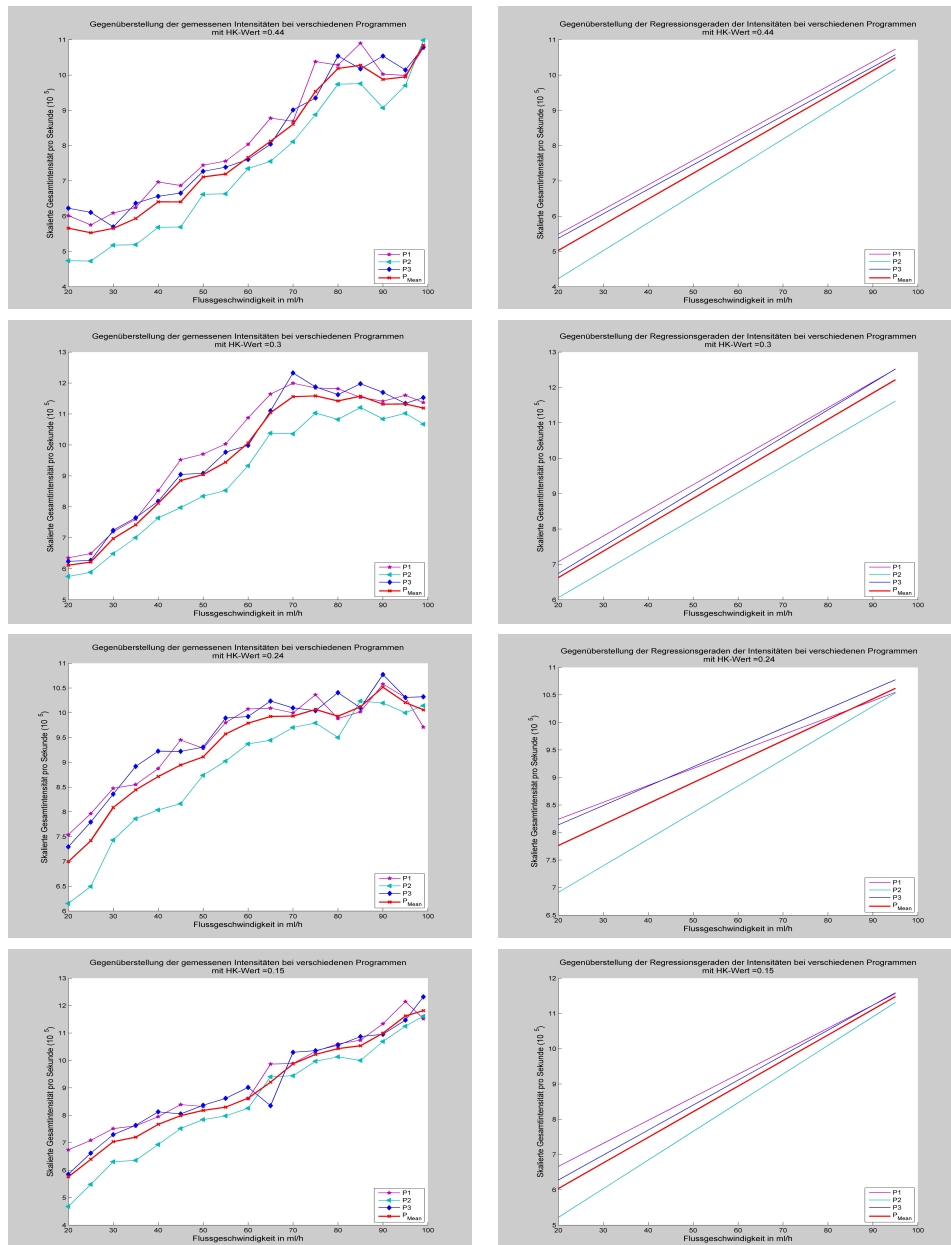


Abbildung 4.20: Darstellung der Regressionsgeraden von verschiedenen Profilen pro Hämatokrit.

Übersicht über die statistischen Auswertungen HK-Wert =0.44				Übersicht über die statistischen Auswertungen HK-Wert =0.3			
Koeffizientenschätzer b:		Standardabweichung:		Koeffizientenschätzer b:		Standardabweichung:	
P ₁ :	4.089, 0.06996(F)	P ₁ :	0.3238, 0.005003(F)	P ₁ :	5.624, 0.07256(F)	P ₁ :	0.5581, 0.008624(F)
P ₂ :	2.649, 0.07907(F)	P ₂ :	0.2677, 0.004136(F)	P ₂ :	4.582, 0.07401(F)	P ₂ :	0.373, 0.005763(F)
P ₃ :	3.985, 0.06941(F)	P ₃ :	0.3062, 0.004731(F)	P ₃ :	5.205, 0.07701(F)	P ₃ :	0.5088, 0.007862(F)
P _{Mean} :	3.574, 0.07281(F)	P _{Mean} :	0.2595, 0.004009(F)	P _{Mean} :	5.137, 0.07453(F)	P _{Mean} :	0.4639, 0.007169(F)
t-Statistik:		korrigierte R ² -Werte:		t-Statistik:		korrigierte R ² -Werte:	
P ₁ :	12.63, 13.98(F)	P ₁ :	0.924	P ₁ :	10.08, 8.414(F)	P ₁ :	0.8135
P ₂ :	9.897, 19.12(F)	P ₂ :	0.9579	P ₂ :	12.28, 12.84(F)	P ₂ :	0.9111
P ₃ :	13.02, 14.67(F)	P ₃ :	0.9305	P ₃ :	10.23, 9.795(F)	P ₃ :	0.8558
P _{Mean} :	13.78, 18.16(F)	P _{Mean} :	0.9536	P _{Mean} :	11.07, 10.4(F)	P _{Mean} :	0.87
p-Werte:				p-Werte:			
P ₁ :	2.143e-009, 5.2e-010(F)			P ₁ :	4.52e-008, 4.604e-007(F)		
P ₂ :	5.723e-008, 6.069e-012(F)			P ₂ :	3.136e-009, 1.701e-009(F)		
P ₃ :	1.412e-009, 2.654e-010(F)			P ₃ :	3.705e-008, 6.555e-008(F)		
P _{Mean} :	6.418e-010, 1.271e-011(F)			P _{Mean} :	1.287e-008, 2.988e-008(F)		

Übersicht über die statistischen Auswertungen HK-Wert =0.24				Übersicht über die statistischen Auswertungen HK-Wert =0.15			
Koeffizientenschätzer b:		Standardabweichung:		Koeffizientenschätzer b:		Standardabweichung:	
P ₁ :	7.628, 0.03073(F)	P ₁ :	0.291, 0.004497(F)	P ₁ :	5.358, 0.06529(F)	P ₁ :	0.1869, 0.002863(F)
P ₂ :	5.947, 0.0483(F)	P ₂ :	0.2769, 0.004278(F)	P ₂ :	3.594, 0.08124(F)	P ₂ :	0.1862, 0.002877(F)
P ₃ :	7.436, 0.03518(F)	P ₃ :	0.2739, 0.004233(F)	P ₃ :	4.86, 0.07081(F)	P ₃ :	0.256, 0.003956(F)
P _{Mean} :	7.003, 0.03806(F)	P _{Mean} :	0.2643, 0.004084(F)	P _{Mean} :	4.585, 0.07255(F)	P _{Mean} :	0.1251, 0.001933(F)
t-Statistik:		korrigierte R ² -Werte:		t-Statistik:		korrigierte R ² -Werte:	
P ₁ :	26.21, 6.833(F)	P ₁ :	0.7406	P ₁ :	28.67, 22.8(F)	P ₁ :	0.9719
P ₂ :	21.48, 11.29(F)	P ₂ :	0.8877	P ₂ :	19.3, 28.23(F)	P ₂ :	0.9803
P ₃ :	27.14, 8.306(F)	P ₃ :	0.8095	P ₃ :	18.98, 17.9(F)	P ₃ :	0.9523
P _{Mean} :	26.5, 9.319(F)	P _{Mean} :	0.8429	P _{Mean} :	36.65, 37.54(F)	P _{Mean} :	0.9888
p-Werte:				p-Werte:			
P ₁ :	6.081e-014, 5.669e-006(F)			P ₁ :	7.798e-014, 1.806e-012(F)		
P ₂ :	1.118e-012, 9.911e-009(F)			P ₂ :	5.287e-012, 2.037e-014(F)		
P ₃ :	3.636e-014, 5.406e-007(F)			P ₃ :	6.716e-012, 1.564e-011(F)		
P _{Mean} :	5.181e-014, 1.253e-007(F)			P _{Mean} :	4.281e-016, 3.007e-016(F)		

Abbildung 4.21: Statistischen Auswertungen der Regressionen über verschiedene Flussprofile für zwei verschiedene Hämatokritwerte.

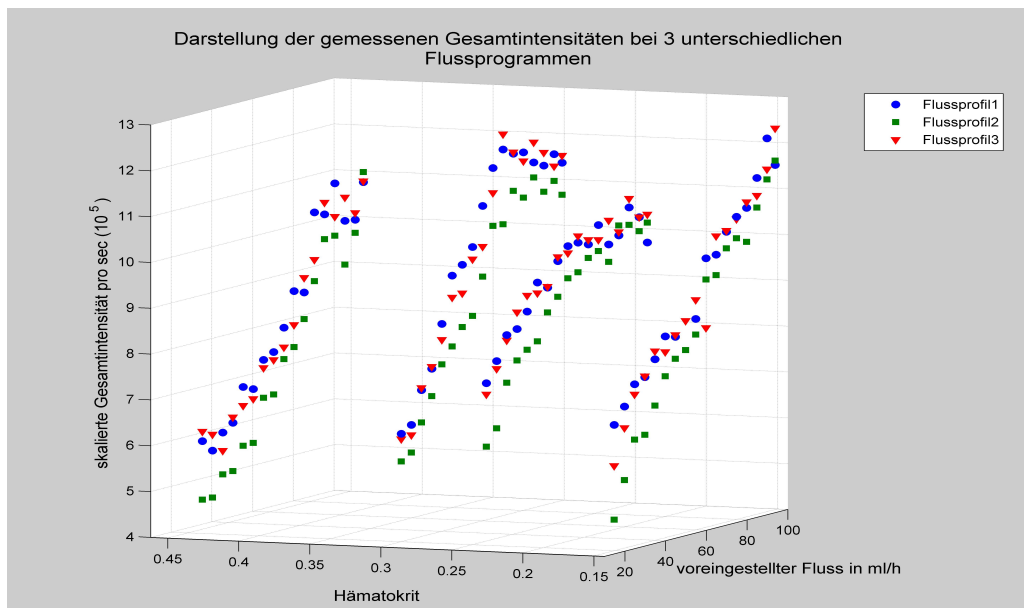


Abbildung 4.22: Dreidimensionale Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten dreier verschiedener Flussprofile.

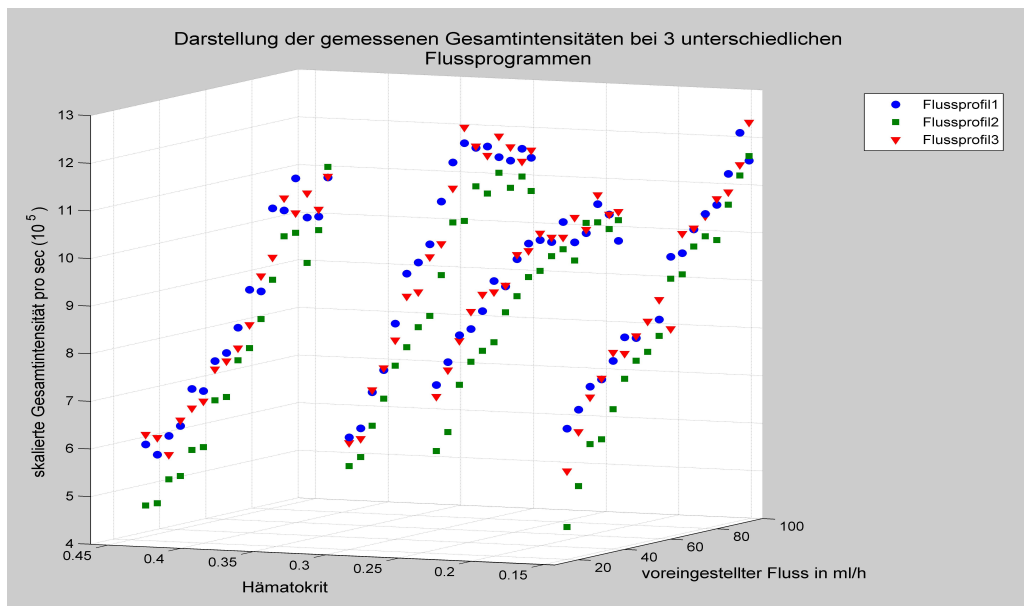


Abbildung 4.23: Dreidimensionale Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten dreier verschiedener Flussprofile.

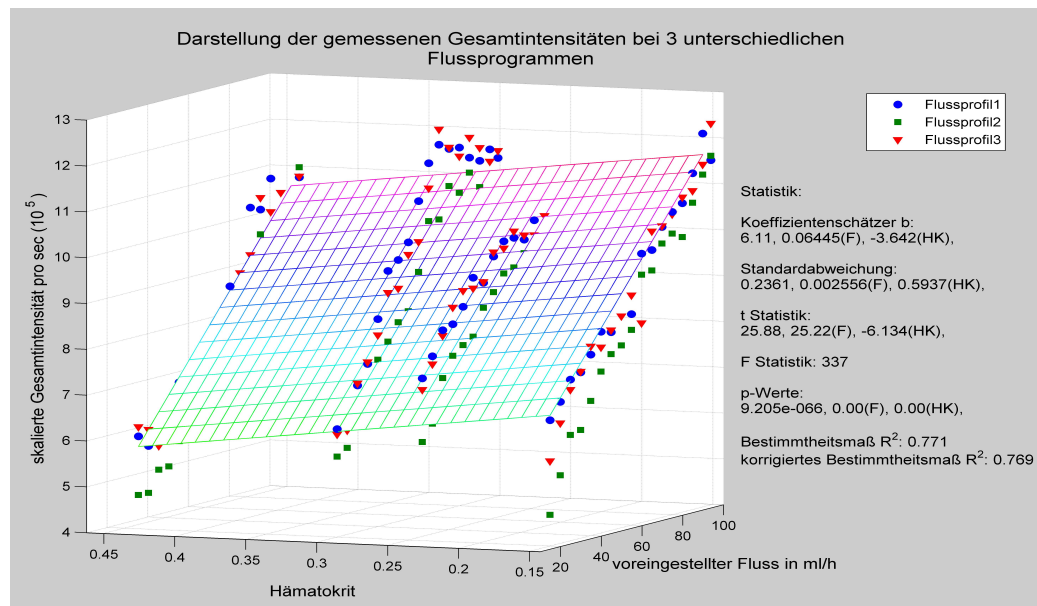


Abbildung 4.24: Dreidimensionale Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde und der Regressionsebene über die Messungen für drei verschiedene Flussprofile.

für beide Reihen nicht einfach übertragbar. Die Flussprofilen 1 – 5 sind auf der linken Seite von Abbildung 4.25 dargestellt und unterschieden sich durch eine deutlich stärkere Pulsatilität von den Flussprofilen 6 – 10, die auf der rechten Seite dargestellt wurden.

Die Intensitätsmessungen und die Steigungen von den Regressionsgeraden der Intensitäten wurde für die Profile 1 – 5 in Abbildung 4.26 pro Hämatokrit dargestellt. Analog dazu wurden die Intensitäten und Steigungen von den Profilen 6 – 10 in Abbildung 4.27 pro Hämatokrit dargestellt. Hierbei sind die Profile 1 – 5 getrennt von Profilen 6 – 10 zu betrachten, da diese mit unterschiedlichen Geräteeinstellungen vorgenommen wurden. Die Abbildungen zeigen den deutlichen Einflusses des Flussprofils auf die Messergebnisse.

Zusammen mit den Ergebnissen aus dem obigen Abschnitt 4.3 konnte aus den Ultraschall-Rohdaten eine eindeutige Korrelation der gemessenen Gesamtinten-

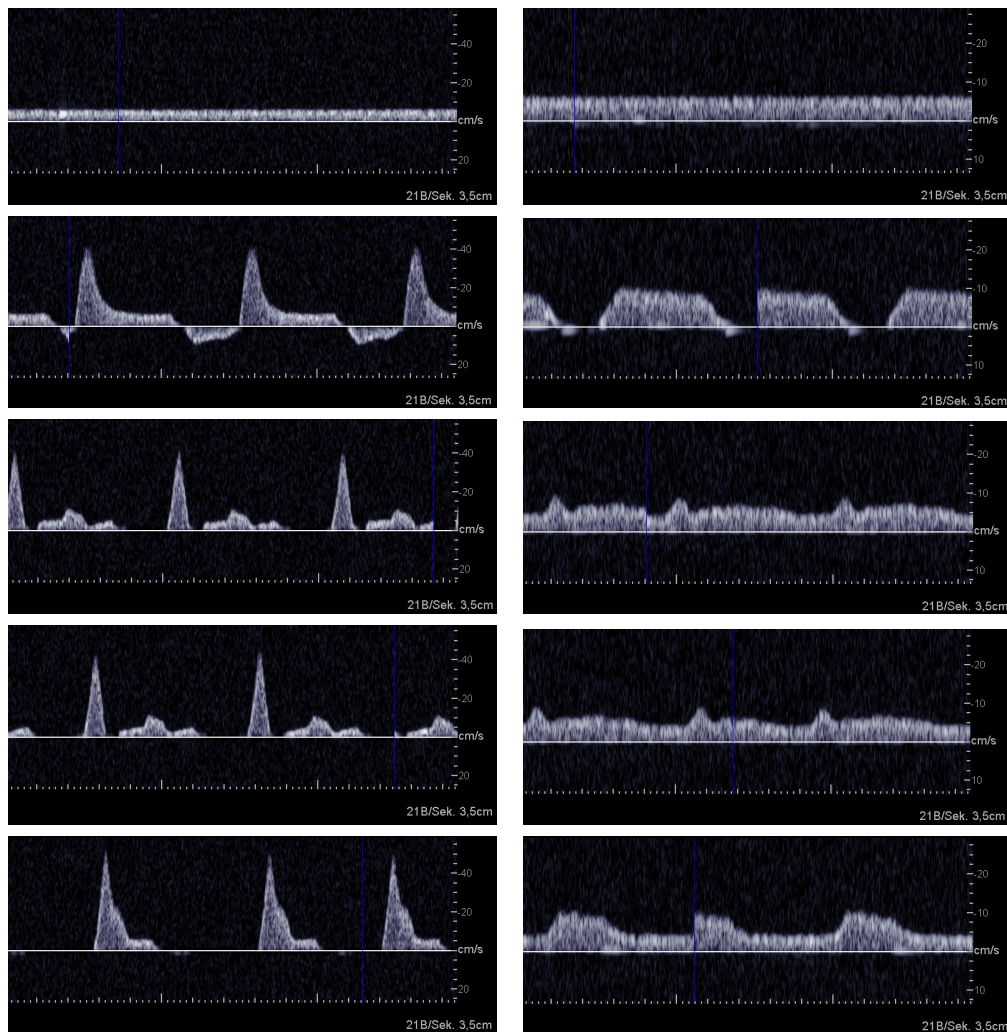


Abbildung 4.25: Grauwertkodierte Darstellung der verschiedenen Flussprofile.

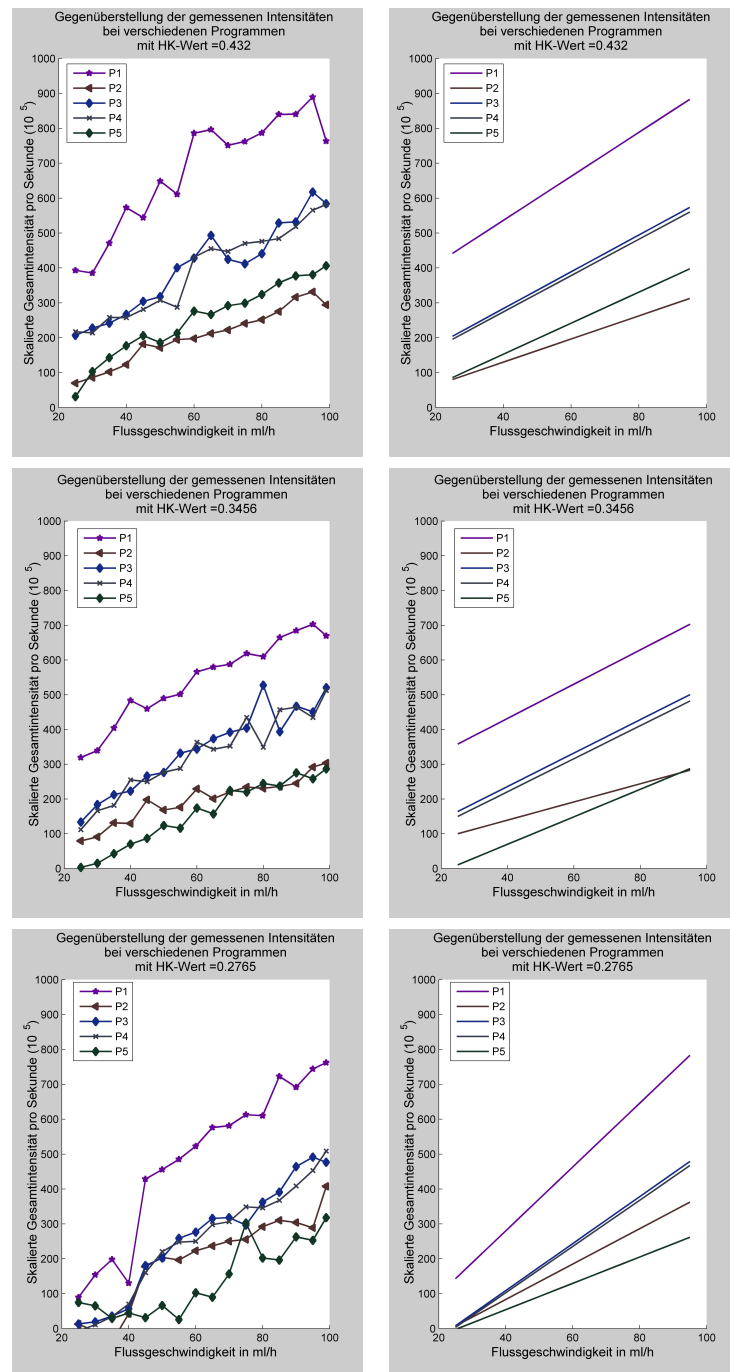


Abbildung 4.26: Darstellung der gemessenen Intensitäten und der Regressionsgeraden unterschiedlicher Flussprofile (P1-P5) bei verschiedenen Hämatokriten.

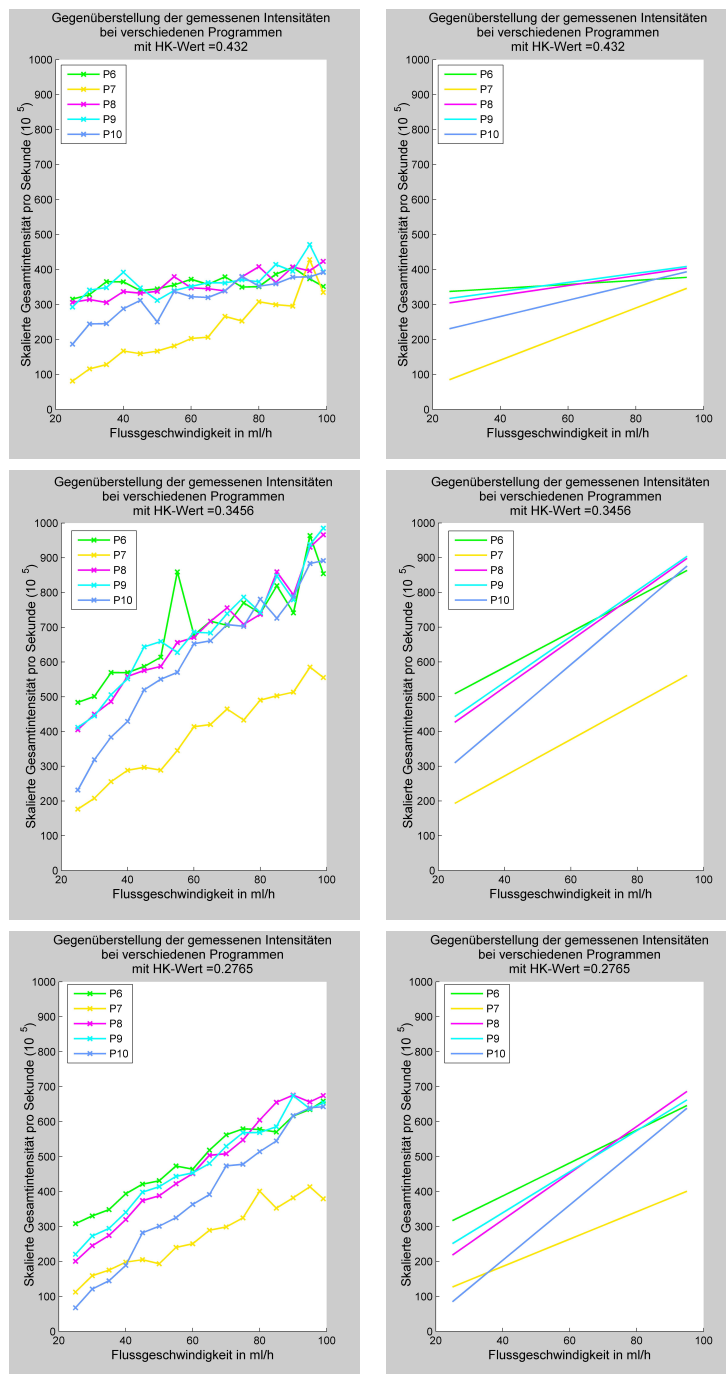


Abbildung 4.27: Darstellung der gemessenen Intensitäten und der Regressionsgeraden unterschiedlicher Flussprofile (P6-P10) bei verschiedenen Hämatokriten.

sität pro Sekunde zu den Geschwindigkeiten nachgewiesen werden. Ist der Hämatokrit bekannt, so ist es bei nahezu laminaren Fluss möglich, den Bruttofluss in dem Katheter anhand der Korrelationen zu bestimmen.

Es konnten hämatokritabhängige Fluss-Intensitätskonstanten bestimmt werden, mit denen der Blutfluss quantitativ beschrieben werden konnte. Die Daten zeichneten sich in allen Versuchsserien durch eine besondere Erwartungstreue und eine geringe Varianz aus.

5 Diskussion

Zur Messung des Blutflusses stehen heute dem Untersucher eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung. Die meisten davon sind jedoch invasiv oder mit Nebenwirkungen wie z. B. einer Strahlenbelastung oder einer potentiellen Kontrastmittelunverträglichkeit verbunden. Die Bestimmung des Blutflusses durch Ultraschall ist nichtinvasiv und frei von Nebenwirkungen; als farbkodierte Doppelsonographie (FKDS) ist sie jedoch nur eine qualitative Methode und die Spektrodopplersonographie liefert nur Informationen über die Geschwindigkeit des Blutes. Diese sind relativ ungenau [BDRL90] und daher nur eingeschränkt zur Quantifizierung des Blutflusses geeignet. Ziel dieser Arbeit war es, eine genauere Methode der Flussbestimmung mit Hilfe des Ultraschalls zu entwickeln. Zunächst musste hierfür ein Flussmodell erstellt werden, das verlässliche und reproduzierbare Messungen ermöglicht. Im Folgenden wird daher zuerst das entwickelte Modell besprochen und anschließend die Ergebnisse der Messungen diskutiert.

Verschiedene Modelle zur Simulation eines physiologischen Blutflusses wurden vorgestellt und bezüglich ihrer Aussage bei der Detektierung und Quantifizierung von Stenosen validiert. Alle radiologischen Verfahren, Digitale-Subtraktions-Angiographie (DSA), Spiral-Computer-Tomographie (SCT), Ultraschallverfahren inklusive der endovasalen Doppler-Sonde sowie Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) wurden eingesetzt. Von diesen radiologischen Modalitäten erlauben allerdings ausschließlich die spektralen Dopplerverfahren, die endova-

salen Doppler-Sonden und - bedingt - die Magnet-Resonanz-Tomographie eine Quantifizierung des Stenoseausmaßes durch Messung der Flussgeschwindigkeiten.

Aufgabe eines Phantoms ist es, die natürlichen Vorgänge soweit es geht zu vereinfachen, ohne dass wesentliche Einflussgrößen ausgelassen oder Ergebnisse verfälscht werden. Insbesondere sollte es die folgenden wesentlichen Eigenschaften haben:

- Es sollte den zu modellierenden Sachverhalt möglichst angepasst sein.
- Das Phantom sollte so konstruiert sein, dass einzelne Effekte singulär angepasst und verändert werden können.
- Die Ergebnisse des Modells sollten reproduzierbar sein.
- Das Phantom sollte haltbar und leicht zu warten sein.

Zusätzlich wäre es sinnvoll, wenn das Modell zu einem moderaten Preis herzustellen und einfach nachzubauen ist.

Zur Überprüfung der Genauigkeit von Blutflussmessungen durch farbkodierte Dopplersonographie veröffentlichten Boetticher et al. [BDRL90] ein gewebeähnliches Phantom. Hierfür gossen die Autoren Latexschläuche in Silikonkautschuk ein. Durch die Schläuche wurde eine Blutersatzflüssigkeit (eine mit Wasser verdünnte Silikon-Antischaum-Emulsion) mittels Rollerpumpe gepumpt. Der Nachteil dieses Modells ist der hohe Produktionsaufwand und die komplizierte Reinigung. Hinzu kommt, dass sich Rollerpumpen für Experimente mit Blut nur gering eignen, da durch die mechanischen Kräfte eine vermehrte Hämolyse nachweisbar ist [ANG⁺03, LCK⁺02, BG67]. Hierdurch würden beim Einsatz von Blut die Messergebnisse erheblich verfälscht werden.

Der Blutfluss in menschlichen Carotiden wurde von Douville et al. [DJKC82] zur

Überprüfung der Dopplersonographie bei der Beurteilung von Stenosen simuliert. Das entwickelte Modell bestand aus einer modifizierten Hämodialysepumpe, die in harten, geraden Acrylschläuchen einen pulsatilen Fluss erzeugte. In die Acrylschläuche waren 9 symmetrische und 12 asymmetrische Stenosen modelliert. Als Füllungsmedium diente eine Sephadex-Lösung.

Für die Überprüfung der Wertigkeit der endovasalen Dopplersonde bei der Evaluierung von Gefäßstenosen von koronaren Arterien pumpeten Doucette et al. [DCP⁺92] heparinisiertes Rinderblut mittels einer pulsatilen Rollerpumpe in fünf gerade Kunststoffschläuche. Zur Dämpfung der Pulsatilität des Flusses wurde flussabwärts der Pumpe ein Ballon als Windkessel eingebaut. Zur Messung des Effektes von Gefäßkrümmungen auf Flussgeschwindigkeitsmessungen wurde ein Modellschlauchsystem mit drei semizirkulären Krümmungen unterschiedlicher Radien benutzt.

Ein Kreislaufmodell zur Überprüfung der duplexsonographischen Quantifizierung peripherer Arterienstenosen wurde von Ranke et al. [RRCK95] entworfen. Hierbei wurde eine Kolbenmembranpumpe zur Erzeugung eines pulsatilen Flusses benutzt. Elastische Silikonschläuche mit eingearbeiteten Kunststoffstenosen wurden als Gefäße verwendet. Die triphasische Strompulscurve peripherer Arterien wurde durch die Modifikation von Gefäßlänge und peripherem Widerstand (Schlauchklemme) simuliert.

Die Wertigkeit der intravasalen Dopplersonde an definierten Stenosen überprüften Hoppe et al. [HWK⁺97] an einem Flussmodell aus flexiblen Schläuchen. Ein pulsatiler Fluss wurde mittels Rollerpumpe erzeugt. Weiter wurde zur Glättung des Flusses und zur Eliminierung von Luftblasen ein Reservoir zwischengeschaltet. In das System waren konzentrische Stenosen integriert und als Blutersatzflüssigkeit wurde ein Joghurt-Wasser-Gemisch verwendet. Der Versuchsaufbau

war durch einen zuschaltbaren kollateralen Fluss von drei parallelgeschalteten Kunststoffschläuchen mit Abzweigung flussaufwärts der Stenose und Einmündung flussabwärts der Stenose variierbar.

Amararene et al. [AGRC05] entwickelten ein Ultraschallmodell zur Quantifizierung der Anzahl von Erythrozyten. Dafür legten sie Schläuche aus Polyvinylalkohol in ein mit entgastem Wasser gefüllten Tank. Zur Simulation der Blutzirkulation wurde eine Rollenpumpe (Modell 16630, American Optical) verwendet.

Maciak et al. [MKMF⁺10] konstruierten ein Phantom zur Simulation der Gehirnperfusion am MRT. Sie verwendeten ein Kapillar-Dialysator (Low Flux F8 HPs, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg), in dem dünne Hohlfasern aus Polysulfon eingelassen sind. Auch sie setzten eine Rollerpumpe ein. Der Dialysator war in einer mit Wasser gefüllten Kunststoffbox eingebettet. Als Flussmedium wurde bei den Messungen das MRT-Kontrastmittel Magnevist[®] (Schering AG) verwendet.

Landwehr, Nicolas et al. [LND⁺88] verglichen die farbkodierte Dopplersonographie und die Digitale-Subtraktions-Angiographie an einem Phantommodell. Das Flussphantom, ein Silikonschlauch, wurde durch eine stufenlos regelbare Rotationspumpe mit Blutkonserven pulsatil durchflossen. Verschiedene Strömungsgeschwindigkeiten wurden eingestellt. Die zwei Messstrecken, eine zur Geschwindigkeitsmessung mittels Farbdoppler und eine zur Geschwindigkeitsmessung mit der DSA, wurden hintereinandergeschaltet.

Die Eignung der Spiral-CT-Angiographie zum Nachweis von Gefäßstenosen wurde von Beilicke et al. [BKL98] anhand des folgenden Modells überprüft: In drei Gefäßphantomen aus Plastikschläuchen wurden zirkuläre Stenosen eingearbeitet. Das Schlauchlumen wurde mit verdünntem, wasserlöslichem Kontrastmittel ge-

füllt. Die Phantome wurden in Wasser eingebettet. An diesen Gefäßphantomen erfolgten spiralcomputertomographische Untersuchungen mit unterschiedlichen Untersuchungs- und Rekonstruktionsparametern sowie Bildbetrachtungsmodalitäten.

Weiter evaluierten Wittenberg et al. [WLJ⁺98] die Eignung der Spiral-CT-Angiographie zur Stenosegradbestimmung. Hierbei dienten als Referenzobjekte mit verdünntem Kontrastmittel gefüllte Stenosemodelle. Die Stenosemodelle bestanden aus einem Wachsgemisch mit fettäquivalenten Dichtewerten, die bei variierenden Spiral-CT-Parametern untersucht wurden. Durch die Modelle wurden konzentrische Stenosen mit verschiedenen Querschnittsflächenreduktionen simuliert. Auch wurden Modelle ohne Stenosen bzw. mit simulierten Okklusionen eingesetzt.

Uddin [Udd04] entwickelte ein pulsatives Phantommodell, das für mehrere unterschiedliche radiologische Verfahren (die Digitale-Subtraktions-Angiographie, die Spiral-Computer-Tomographie, Ultraschallverfahren sowie für die Magnet-Resonanz-Tomographie) zur Stenosenbestimmung eingesetzt werden konnte. Es wurde hierbei durch eine in der Frequenz stufenlos einstellbare Membranpumpe mit festem Hubvolumen und zwei Windkessel ein pulsativer Fluss erstellt. Das Messmodul bestand aus einem Wasserbad, in dem sich Gefäßphantome aus Polyethylen befanden.

In fast allen in der bisherigen Literatur vorgestellten Flussmodellen wurde für die Erstellung von pulsativen Flüssen eine der folgenden Methoden verwendet:

Boetticher et al. [BDRL90] sowie Doucette et al. [DCP⁺92] verwendeten Rollerpumpen um einen pulsierenden Fluss zu erzeugen. Bei dem Flussmodell von Douville et al. [DJKC82] wurde eine Hämodialysepumpe, ebenfalls eine Roller-

pumpe, modifiziert.

Das für die Flussbestimmung im MRT entwickelten Modelle von Frayne et al. [FHG⁺92] setzte einen computerkontrollierten Flusssimulator ein. Die Harvard Pulsatile Blood Pump 1421 wurde von Vosschenrich et al. [VDH⁺93] sowie von Durand et al. [DGS⁺99] eingesetzt. Die Pumpe ermöglicht die separate Einstellung von Pulsfrequenz, Hubvolumen und Systolen-/Diastolendauer. Für Versuche mit einem stetigen Fluss sowie verschiedenen Geschwindigkeiten benutzten Durand et al. [DGS⁺99] jedoch eine zentrifugale Pumpe (Micropump Inc., model 75225-10). Uddin [Udd04] sowie Ranke et al. [RRCK95] benutzten eine Membranpumpe mit einem festen Hubvolumen.

Zur Dämpfung der Pulsatilität setzten Doucette et al. [DCP⁺92], Frayne et al. [FHG⁺92] sowie Uddin [Udd04] einen Windkessel stromabwärts der Pumpe ein. Hoppe et al. [HWK⁺97] installierten in 2,5 m Höhe ein Reservoir.

Die beschriebenen Modelle erfüllten nicht die eingangs erwähnten Kriterien. Rollerpumpen haben den Nachteil einer unkontrollierbaren Hämolyse, sodass eine exakte Bestimmung der Korrelation Schallintensität - Hämatokrit nicht möglich ist. Bei Membranpumpen ist das Hubvolumen nicht frei wählbar; sie sind nur in der Hubfrequenz einstellbar. Rotationspumpen erzeugen feine Luftblasen, sodass auch sie für Ultraschalluntersuchungen nicht geeignet sind. Bei diesen Modellen war das Flussprofil durch den mechanischen Aufbau (z. B. zwischengeschaltete Windkessel) vorgegeben und somit nur bedingt veränderbar. Ein weiterer Nachteil war die Tatsache, dass der Bruttofluss nicht exakt und unabhängig vom Flussprofil gewählt werden konnte. Der mechanische Aufwand dieser Modelle war beträchtlich. Dadurch konnte das Flussmedium nicht ohne entsprechende Reinigungsmaßnahmen gewechselt werden. Eine weitestgehend luftfreie Befüllung der Systeme war nicht möglich. Schließlich war z. B. bei Uddin [Udd04] das

Füllungsvolumen aufgrund der 2×14 m langen Verbindungsschläuche so groß, dass für den Einsatz von Frischblut mehrere blutgruppengleiche Spender gebeten werden müssten.

Um diese Nachteile zu umgehen, musste ein eigenes Flussmodell entwickelt werden, das nur aus einigen leicht austauschbaren Teilen bestand und ein geringes Füllungsvolumen hatte. Der Bruttofluss wurde mit einem Infusomaten realisiert, sodass dieser frei wählbar war und exakt eingestellt werden konnte. Zur Erzeugung der pulsatischen Flussprofile wurde ein mikroprozessorgesteuerter Flussmodulator entwickelt. Der Prozessor steuerte über einen Servomotor die Komprimierung und Dekomprimierung eines Druckdoms. Zur Dämpfung der Pulsatilität wurde ein zweiter Druckdom flussabwärts eingebaut. Hierdurch war die Erstellung beliebig vieler verschiedener Flussprofile möglich. Das Füllungsvolumen des Modells betrug 1,9 ml.

Die von uns durch den Mikroprozessor programmierten Flussprofile spiegelten typische physiologische und pathologische Flussprofile wider. Die verschiedenen Flussprofile wurden analog zu den Untersuchungen von [GRKD02], [GTD⁺97] und [DGa90] modelliert.

Die oben diskutierten Phantommodelle verwendeten verschiedene Materialien als Messstrecken. Boettlicher et al. [BDRL90] benutzten Latex als Material für die Röhren und Silikonkautschuk als Basis. Douville et al. [DJKC82] und Frayne et al. [FHG⁺92] verwendeten Acrylschläuche. Doucette et al. [DCP⁺92] und Hoppe et al. [HWK⁺97] verwendeten als Messstrecke Gefäßphantome aus Kunststoff. Landwehr et al. [LND⁺88] sowie Ranke et al. [RRCK95] setzten Silikonschläuche ein und Brown et al. [BJKC82] verwendeten Pyrex-Schläuche.

In dem hier vorgestellten Flussmodell wurde als Messstrecke eine Flowcare Er-

nährungssonde aus Polyurethan eingesetzt. Der Vorteil dieses Katheters lag darin, dass dieses Material besonders gut sonographierbar ist. Im Versuchsaufbau wurde der Durchmesser der Messstrecke so gewählt, dass das Innenlumen vollständig vom Ultraschallsignal erfasst wurde. Daher war es nicht mehr nötig, die theoretische Gesamtintensität, die vom gesamten Fluss erzeugt werden müsste, zu interpolieren. Die gemessenen Intensitäten waren so deutlich genauer als eine Approximation der Werte. Dies beinhaltet jedoch auch, dass unsere Methode bislang nur bei Gefäßen mit geringen Durchmessern, wie z. B. der hinteren Kapillarvenen im Auge, angewendet werden kann. Bei größeren Gefäßen, z. B. der A. Carotis, würde es bei dieser Methode aufgrund der ungenauen Approximation auf Basis des Durchmessers zu starken Unschärfen (siehe Abschnitt 2.2.2) kommen.

Bei den bisher veröffentlichten Flussmodellen wurden Blut sowie unterschiedlichste Ersatzflüssigkeiten eingesetzt.

Landwehr et al. [LND⁺88] verwendeten abgelaufene Blutkonserven und in den Versuchen von Doucette et al. [DCP⁺92] wurde Kalbsblut verwendet. Amararene et al. [AGRC05] verwendeten zentrifugiertes EDTA-Schweineblut, aus dem Proben mit verschiedenen Hämatokritwerten erstellt wurden.

In den meisten der oben aufgeführten Phantommodelle kamen jedoch künstliche, unphysiologische Flussmedien anstatt Blut zum Einsatz:

Douville et al. [DJKC82] und Brown et al. [BJKC82] verwendeten Sephadex als Flussmedium. Landwehr et al. [LSH⁺91] gingen in späteren Versuchen dazu über, eine Cellulose-Glycerin-Natriumchlorid-Mischung zu verwenden. Boetticher et al. [BDRL90] benutzten mit Wasser verdünnte Silikon-Antischaum-Emulsionen, Denardo et al. [DTH⁺97] eine Glycerin-Wasser-Mischung sowie

Hoppe et al. [HWK⁺97] Joghurt-Wasser-Gemische. Durand et al. [DGS⁺99] benutzten als Flussmedium eine Glycerin-Kochsalzlösung, der Sodiumazide (als Fungizid) und Stärke (als Ultraschallpartikel) beigesetzt waren.

Bei unseren Versuchen wurde die Funktionalität des Modells zuerst mit verschiedenen Flussmedien getestet. Wie Uddin [Udd04] wurden für erste Tests des Modells Cellcheck-400 verwendet, eine stabile Suspension von Latexpartikeln mit 4 µm bis 5 µm Durchmesser. Diese lagen somit in der Größenordnung der Erythrozyten. Die Konzentration der Teilchen betrug 5.000.000 pro ml und entsprach der Konzentration der Erythrozyten im Blut. Die Suspension ermöglichte so eine realistische und reproduzierbare Simulation des Blutes. Für die weiteren Einstellarbeiten wurde auch Ultraschall-Kontrastverstärker eingesetzt.

Für die endgültigen Messungen mit EDTA-Blut waren für eine Serie (5 unterschiedliche Flussprofile, 20 unterschiedliche Bruttoflüsse, 6 unterschiedliche Verdünnungen) nur ca. 50 ml Spenderblut notwendig.

Das hier vorgestellte Flussmodell erfüllte die eingangs gestellten Forderungen. Es war kostengünstig, beliebig einsetzbar und ermöglichte reproduzierbare Messungen. Alle Teile, die mit dem Flussmedium Kontakt hatten, waren Einmalartikel und konnten leicht ausgetauscht werden.

An ein Ultraschall-Flussmodell wird noch folgende wesentliche Forderung gestellt: Das Flussmedium muss während des Durchflusses durch die Messstrecke weitestgehend luftfrei bleiben, da auch kleinste Luftblasen stark echogen sind. Besonders diese Forderung erfüllte das hier vorgestellte Modell. Die unvermeidbaren restlichen Luftblasen konnten durch einen speziellen Rechenalgorithmus aus dem Signal eliminiert werden. Die Echos der Luftblasen stellen offensichtlich nur dann ein Problem dar, wenn die Rohdaten ausgewertet werden. Dies ist

in dem hier vorgestellten Ansatz der Fall, bei dem die RF-Daten direkt nach dem Beamformer über das URI abgegriffen wurden. Das Audio-Signal, das von dem Ultraschallgerät ebenfalls zur Verfügung gestellt wird, ist geräteintern bereits soweit bearbeitet, dass diese Störungen eliminiert sind - jedoch wird von den Herstellern nicht offengelegt, wie die Signalbearbeitung durchgeführt wird.

Wie Faber et al. [FGJ⁺00] zeigten, können durch eine Darstellung des Audio-Dopplersignals als 3D-Spektrogramm schon geringere Veränderungen des Signals sichtbar gemacht werden. Die Digitalisierung des Audiosignals enthält aber nicht mehr die vollständige Information [SC92, WSB98, FBC99, AGRC05]. Bei der farbkodierten Dopplersonographie stellt der Farbpixel die mittlere Geschwindigkeit eines Volumens dar. Diese wird mit Hilfe der Autokorrelation berechnet [Mor95]. Im Gegensatz dazu wurden hier die Rohdaten des Echos verwendet, die direkt nach dem geräteeigenen Beamformer über das URI-Interface zur Verfügung gestellt werden. Das daraus berechnete Frequenzspektrum einer einzelnen Messung wurde zuerst in ein Geschwindigkeitsspektrum überführt und dann sowohl über die Geschwindigkeiten als auch über die Zeit integriert. Hierbei wurden luftbedingte starke Echo-Ausreißer entfernt und nur vollständige Zyklen im Messzeitraum berücksichtigt, um Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden.

Für die Bearbeitung der URI-Daten in MATLAB wurden von der UC Davis [Mai04] Algorithmen zur Verfügung gestellt. Um die großen Datenmengen (pro Einzelmessung ein Datensatz) der Messungen auswerten zu können, wurde ein Programm entwickelt, das diese Algorithmen automatisiert. Durch das Auslesen des Signals mittels URI [Mai04] mussten die numerischen Verfahren nicht als Black-Box betrachtet werden sondern konnten einzeln untersucht und in der von uns benötigten Art und Weise angepasst werden.

Das Signal wurde über einen Zeitraum von 5 Sekunden entsprechend 5 vollstän-

digen Zyklen abgefasst. Auf weitere Glättungen des Signals (wie z. B. durch die Einhüllende und Splines) konnte deswegen verzichtet werden.

Bei der Berechnung des Frequenzspektrums aus der RF-Datei wurde in den hier benutzten Algorithmen, wie beschrieben, die Fast Fouriertransformation verwendet. Da am Modell die Zeit keinen kritischen Faktor darstellt, ist die FFT vollkommen ausreichend. Zur Weiterentwicklung des Verfahrens könnten jedoch auch die Verwendung modernerer Algorithmen (wie z. B. Wavelets, siehe [LOPR97, BNB99]) geprüft werden.

Die durch die doppelte Integration enthaltenen Gesamtintensitäten pro Sekunde wurden hinsichtlich verschiedener möglicher Korrelationen analysiert und die Messergebnisse dargestellt. Durch die Auswertung des gesamten Spektrums gelang es unter Berücksichtigung des Hämatokrits und des Flussprofils eindeutige Korrelationen zur gemessenen Dopplersignalintensität zu zeigen.

So ist es möglich, deutlich validere Aussagen über den Blutfluss zu treffen, als bei der farbkodierten Dopplersonographie.

Das Ultraschallspektrum des empfangenen Signals wird beeinflusst durch den Hämatokrit, der Schergeschwindigkeit und die Turbulenzen im Blut. Shung et al. zeigten 1992, dass die Annahme, das Dopplerspektrum sei linear proportional zu der Anzahl an Erythrozyten, nicht direkt übertragbar ist [SC92]. Sie untersuchten Rinder- und Schweineerythrozyten in verschiedenen Verdünnungsreihen mit Plasma vermischt, um verschiedene Hämatokritwerte zu erhalten. Für den Versuchsaufbau wurde ein nichtfokussierter 10 MHz Ultraschallkopf mit einem Durchmesser von 0,3 cm verwendet. Das erhaltene Audiosignal wurde verstärkt und Hochpass-gefiltert. Das Flussmodell bestand aus einem zylindrischen Tygon-Rohr mit einem Innendurchmesser von 0,476 cm und 70 cm Länge. Der Doppler-

winkel betrug 60° . Durch die Verwendung von zwei unterschiedlich hoch liegenden Behältnissen floss das Blut aufgrund des Eigengewichtes. Eine Rollerpumpe wurde zum Transport in das obere Gefäß eingesetzt. Die Ergebnisse des Versuches zeigten, dass Störungen des Blutflusses, besonders Turbulenzen, nicht nur zu einer Verbreiterung des Spektrums sondern auch zu einer Erhöhung der Intensität des reflektierten Dopplersignals führen.

Wu et al. [WSB98] untersuchten ebenfalls den Einfluss von Turbulenzen auf die Signalintensität mit einem besonderen Flussmodells, in dem mit unterschiedlichen Gitter Turbulenzen erzeugt wurden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch Turbulenzen das Echosignal besonders verstärkt wurde. Die Zusammenhänge wurden als komplex beschrieben und waren nicht linear; sie konnten nicht genauer quantifiziert werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei ähnlichen Turbulenzen die Intensität bei geringen Hämatokritwerten proportional ist, hingegen bei hohen Hämatokritwerten sich antiproportional verhält.

Fontaine et al. entwickelten Computermodelle zur Simulation des empfangenen Ultraschallsignals [FBC99, FSC02]. Hierbei zeigten sie, dass die Intensität des reflektierten Signals von dem Hämatokrit, der Größe des reflektierenden Körpers und von der Frequenz des Ausgangssignals abhängig war. Die Ergebnisse der Simulationen der Effekte von Scherkräften und Anisotropie überprüften sie durch Messungen am Flussmodell [FBC99].

Amararene et al. [AGRC05] quantifizierten die Aggregation von Erythrozyten mit einem diagnostischen Ultraschallgerät. Hierzu bildeten sie die Verhältnisse des reflektierten Signals zu den Hämatokritwerten und Flussvolumen. Die Messungen ergaben, dass bei geringem Hämatokrit das Verhältnis aufgrund der Rayleigh Theorie nahe bei 4 lag. Bei unverdünntem Blut kann aufgrund der Aggregation der Erythrozyten die Rayleigh Theorie nicht länger angewendet werden.

Für unsere Experimente wurden im Gegensatz zu den oben beschriebenen Versuchen die Ultraschallfrequenzen im diagnostischen Bereich gewählt. Shung et al. [SC92] und Wu et al. [WSB98] verwendeten 10 MHz Ultraschallscanner, Amarane et al. [AGRC05] benutzten 7 MHz Scanner und Cloutier et al. [CSDF04] untersuchten Frequenz von 10, 36 und 58 MHz. Die Größe eines Erythrozyten entspricht einer Wellenlänge von 214 MHz. Da die Rayleigh Theorie nur anwendbar ist, wenn die Wellenlänge des Signals deutlich größer als die Erythrozyten ist, muss die Frequenz zwischen 1 und 28 MHz liegen. Die Beziehung von Echointensität und Frequenz ist in diesem Bereich praktisch linear [FBC99]. Daher wurde in unseren Versuchen eine Frequenz von 7,5 MHz verwendet.

Wu et al. [WSB98] und Shung et al. [SC92] wiesen darauf hin, dass Turbulenzen das Signal unabhängig vom Hämatokrit verstärken. Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass aufgrund der Wirbelbedingung einzelne Erythrozyten mehrfach gemessen werden. Für eine einfache Beziehung zwischen Hämatokrit und Intensität muss daher darauf geachtet werden, dass nicht im Bereich von Turbulenzen gemessen wird. Dies gilt besonders auch für Flussmodelle.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 13 verschiedene Flussprofile erstellt und untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass der Unterschied zwischen maximaler und minimaler Flussgeschwindigkeit einen erheblichen Einfluss auf die Intensität des Echsignals hat. Wie bei Turbulenzen ist daher bei einem hohen Pulsatilitätsindex (PI) oder Resistance Index (RI) die Signalintensität nicht linear proportional. In wie weit der Einfluss von PI und RI erfasst werden kann, bleibt weiteren Messungen vorbehalten. Die Analyse der Messungen mit verschiedenen Flussprofilen ergab, dass die gemessene Gesamtintensität zunimmt, je stärker die Pulsatilität des Flusses ist. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit Bascom et al. [BRC88] und Shung et al. [SYFT84], die bei Untersuchungen zur Verände-

rung der Dopplersignalstärke den Einfluss von Turbulenzen und Schergeschwindigkeiten nachwiesen.

Borders et al. [BFKF76], Yuan et al. [YS88], Shung et al. [SC92], Wu et al. [WSB98] und Amararene et al. [AGRC05] untersuchten die Intensität des Echosignals in Abhängigkeit vom Hämatokrit. Hierbei stellten sie fest, dass aufgrund der Rollenbildung die Intensität des Echosignals nicht linear proportional zum Hämatokrit ist. Bei hohen Hämatokritwerten ($> 0,31$) und laminarem Fluss ist die Rayleigh Theorie aufgrund der Rollenbildung der Erythrozyten nicht mehr anwendbar [FOB⁺94, FC03, BDRL90]. Weiter ist auch die Steigung der Regressionsgeraden über den Fluss (Abschnitt 4.3.1) abhängig vom Hämatokrit und war bei dem Hämatokrit von 0,16 am steilsten. Die Steigungen der Regressionsgeraden über den Fluss war bei einem Hämatokrit von 0,31 und von 0,38 deutlich kleiner.

Durch Computersimulation entwickelten Fontaine et al. [FBC99, FSC02] nicht lineare Formeln für verschiedenen Verdünnungsserien mit Hämatokritwerten von 0,0 bis 1,0. Im physiologischen Bereich kommen hingegen nur Hämatokritwerte zwischen 0,35 und 0,50 vor. In den von uns gezeigten Ergebnissen (siehe Abbildung 4.6) ist zu erkennen, dass die Steigung der Intensität in Abhängigkeit von Fluss bei nativen oder nur gering verdünnten Blut deutlich flacher verläuft als bei den stärkeren Verdünnungen. Daher sind die Ergebnisse aus den Verdünnungsserien nicht auf den klinischen Bereich übertragbar, da die Eigenschaften des Blutes (Rollenbildung) durch die Verdünnung verändert werden.

Aus den von uns gezeigten Messungen kann unter Berücksichtigung der Konditionen der Bruttofluss berechnet werden. Bei Hämatokritwerten zwischen 0,31 und 0,45 können durch die in den Ergebnissen bestimmten Steigungen und Achsenabschnitten (siehe Abbildung 4.8) von der Intensität Rückschlüsse auf den

Bruttofluss getroffen werden. Hierfür sind folgende Bedingungen einzuhalten: Das Ultraschallsignal muss in der Tiefe des Gefäßes breit genug sein, um das gesamte Lumen des Gefäßes zu erfassen. Weiter dürfen keine Turbulenzen vorliegen, bzw. das Flussprofil muss nahezu laminar sein. Auch ist es wichtig, möglichst weit vorne in der Signalverarbeitung (z.B. hinter dem Beamformer) das Signal als Rohdaten zu verarbeiten. Aufgrund der unkalkulierbaren geräteeigenen Signalverarbeitungsalgorithmen ist die Auswertung des Audiosignals nicht aussagekräftig.

Zur Weiterentwicklung des hier vorgestellten Algorithmus und zur Reproduzierbarkeit der Daten muss jedoch beachtet werden, dass die Intensität sowohl vom Abstand zur Messstrecke als auch von dem Medium, durch das das Schallsignal dringt, abhängig ist. Die Intensität des Schallsignals nimmt exponentiell mit dem Abstand ab. Daher muss zur Vergleichbarkeit der Intensitäten der Abstand von Schallkopf zur Messstrecke konstant sein. Dies ist besonders bei der Anwendung des Verfahrens am Patienten von Bedeutung. Der Einfluss von unterschiedlichen Abständen zu den Messstrecken, sowie Veränderungen der Position des Schallkopfes, können einen deutlich größeren Einfluss auf die gemessene Gesamtintensität haben als die Hämatokritwerte oder der Fluss. Zur klinischen Anwendung des Verfahrens müssten alle Einflüsse von anderen Faktoren als dem Fluss und dem Hämatokrit ausgeschlossen werden können. Bei der klinischen Anwendung der Algorithmen kann es auch durch Wandbewegungen der Gefäße zu Verunreinigungen des Signals kommen. Da diese sich aber typischerweise in einem sehr tiefen Frequenzbereich bewegen, sollten sie durch die Verwendung eines Hochpassfilters herausgefiltert werden können.

Die berechneten Fluss- und Hämatokritkonstanten (Abbildung 4.8) können zur Diagnostik angewendet werden: Bei einem Hämatokrit von 0,38 lässt sich in

unserem Versuchsaufbau der Bruttofluss anhand des Achsenabschnittes $7,471 * 10^5$ und der Korrelation zum Fluss 3630 berechnen. Umgekehrt kann bei einer die Intensität von $9 * 10^5$ an Hand der Formel $(9 * 10^5 - 7,471 * 10^5)/3620$ auf einen Fluss von 42,24 ml/h geschlossen werden. Bei einem Hämatokrit von 0,31 wurde ein Achsenabschnitt von $3,906 * 10^5$ und eine Korrelation von 3370 zum Fluss bestimmt. Eine gemessene Gesamtintensität von $5 * 10^5$ würde analog auf einen Fluss von 32 ml/h schließen lassen. Die in der Abbildung dargestellten statistischen Auswertungen bezeugen die hohe Erwartungstreue und Qualität der Regressionen. Somit kann bei einer gemessenen Gesamtintensität und bekanntem Hämatokrit der Fluss berechnet werden.

Eine Voraussetzung für die hier vorgestellte Flussberechnung ist, dass der Schallstrahl das Gefäßlumen vollständig erfasst. Gelingt es beispielsweise mit Hilfe eines Multiarray-Schaltkopfes den Schallstrahl genügend aufzufächern, wird auch die Messung größerer Gefäße möglich. Z.B. könnte das Herz-Minuten-Volumen dann nicht-invasiv bestimmt werden.

Das hier vorgestellte Modell hatte die wesentlichen Vorteile gegenüber in vivo, dass keine Bewegungsartefakte die Messungen beeinflussten und der Bruttofluss und das Flussprofil getrennt einstellbar waren. Es bietet sich zudem zum Training des Untersuchers und zur Kalibrierung der Messungen an.

6 Ausblick

Durch die hier vorgestellte weitergehende Auswertung des Dopplersignalen und der Bestimmung des Hämatokrits unter Berücksichtigung des Flussprofils wurde es möglich, nichtinvasiv quantitativ den Blutfluss zu bestimmen. Dies ist in der klinische Medizin von bedeutendem Nutzen. Bislang gab es zur Flussbestimmung nur wenige Verfahren, die zudem entweder invasiv, mit erheblicher Strahlenbelastung oder mit anderen Nebenwirkungen verbunden waren. Für den Einsatz im klinischen Alltag müsste der Algorithmus in die diagnostischen Ultraschallgeräte implementiert werden.

In dieser Arbeit wurden die Katheter der Messstrecke so gewählt, dass der gesamte Durchmesser vom Ultraschallstrahl erfasst wurde. Dies ist aber nur bis zu einem sehr geringen Innendurchmesser möglich. Für die Umsetzung im klinischen Bereich müssten daher die Algorithmen so angepasst werden, dass auch Messungen, die nur einen Ausschnitt des Lumens erfassen, eine Extrapolationen auf das Gesamtflussvolumen liefern [KAJE99, Hüt04]. Auch ein genügend breiter Schallstrahl oder die Möglichkeit, bei Multiarray-Schaltköpfen den Schallstrahl aufzufächern, so dass das gesamte Lumen des Gefäßes erfasst würde, wäre denkbar.

In den durchgeführten Experimenten war die Entfernung des Schallkopfes zur Messstrecke konstant. In der klinischen Anwendung würde dies aufgrund der unterschiedlichen Tiefe der Gefäße variieren. Da die Absorption des Signals exponentiell zur Entfernung ist, wäre dies bei der Weiterentwicklung der Algorithmen

zu berücksichtigen [Jen96].

Zur Gewinnung des Dopplerspektrums wurde das RF-Signal nach dem Demodulieren mittels der Fast Fouriertransformation in seine Frequenzbestandteile zerlegt. Da in dem Modell dieser Vorgang nicht zeitkritisch war - er erfolgte offline-, waren die Algorithmen vollkommen suffizient. Zur Weiterentwicklung und zur eventuellen klinischen Anwendung wäre es hierfür sinnvoll, auch andere Verfahren, wie zum Beispiel Wavelets, in der Anwendung zu prüfen [BNB99, Bän02]. Auch Erweiterungen des von Ziarani entwickelten Algorithmus mit nichtstationären sinusförmigen Funktionen könnten interessante Ergebnisse liefern [ZK05, KGZ04]. Für den Einsatz im klinischen Alltag müssten diese Algorithmen so schnell sein, so dass sie online Ergebnisse liefern können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Regressionsgeraden der Intensität bei physiologischen Hämatokrit deutlich flacher verlaufen als bei Verdünnungen mit einem Hämatokrit kleiner als 0,3. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei größerer Verdünnung die Rollenbildung der Erythrozyten aufgelöst wird. Daher können die Ergebnisse aus den Verdünnungsserien nicht auf den physiologischen Bereich übertragen werden. Für die weitere Bewertung der Abhängigkeiten wäre es interessant, weitere Messungen mit unverdünntem Probandenblut im Bereich zwischen Hk 0,3 und 0,5 zu vergleichen.

Die in dieser Arbeit entwickelten Algorithmen und Korrelationen waren abhängig vom Flussprofil und auch Turbulenzen hatten einen erheblichen Einfluss auf die Intensität des Echsignals. Deswegen sollten die untersuchten Flüsse möglichst laminar sein. Auf stark pulsierende oder turbulente Flüsse sind die Ergebnisse dieser Arbeit nicht ohne Weiteres zu übertragen und müssten weiter erforscht werden. Dies ist insbesondere für die Untersuchung der Fragestellung bei gekrümmten Messstrecken und gestörten Profilen interessant [Gät01, Nie02]. Auch

die Korrelation zu den bekannten Kennzahlen wie dem Pulsatilitätsindex (PI) oder dem Resistance Index (RI) könnten weitere Erkenntnisse über den Einfluss auf die Intensität liefern.

Deyle et al. [DJHSR08] zeigten durch Anwendung von Power-Doppler-Ultraschall, dass sich bei malignen und benignen Mammatumoren die Durchblutung unterscheidet. Hierfür wurden die prozentuale Farbigkeit (Verhältnis von Farbpixeln zu Graupixeln) und der intensitätsgewichtete Mittelwert bestimmt. Die Ergebnisse reichten jedoch nicht aus, um eine einfache diagnostische Differenzierung der Malignität von Tumoren durch Reduzierung der Gesamtinformation der 3D-Diagramme auf quantitative Indizes zu erlauben. Daher sollte diese Modulation der Durchblutungen mit den hier vorgestellten Methoden weiter untersucht und verifiziert werden.

Auch das Zusammenführen der Forschungsergebnisse zur Entwicklung von Anwendungen der dreidimensionalen Dopplersonographie sowie der Blutflussmessung unter Berücksichtigung von Hämatokrit und Flussprofil könnte interessante Synergieeffekte liefern [ILR⁺00, ILM⁺00, LAT⁺05]. Durch die Weiterentwicklung der hier vorgestellten Methoden zur klinischen Verwendung wird es zukünftig möglich sein, Durchblutungen und Stenosen sehr viel genauer zu bestimmen und verschiedene Gefäße oder Patienten miteinander zu vergleichen. Durch die Quantifizierung ist eine deutlich verbesserte Detektierung von pathophysiologischen Durchblutungen der parenchymatösen Organe möglich.

Das hier entwickelte Flussmodell mit dem speziellen Modulator konnte zuverlässig reproduzierbare Flussprofile erstellen. Diese zeichneten sich besonders dadurch aus, dass sie kaum äußeren Störfaktoren, wie z. B. Luftbeimengungen oder Wandbewegungen der Gefäße unterlagen. Aufgrund der möglichen Elimination von unerwünschten Faktoren und besonders der Möglichkeit, einzelne Effekte

unabhängig zu verändern, wäre das Modell für etliche weitere Fragestellungen der Forschung und auch der Lehre einsetzbar. Momentan wird es beispielsweise für die Untersuchung des Einflusses von Ultraschall auf die Blutgerinnung verwendet [MSSK11, KSMS10].

7 Zusammenfassung

Radiologische Bildgebungsmethoden haben heute den Anspruch, neben einer morphologischen Darstellung auch über funktionelle quantitative Parameter, wie z. B. die Durchblutung, Aussagen zu treffen.

Die Dopplersonographie ermöglichte bislang nur die Messung von Blutflussgeschwindigkeiten. Hierbei wurde entweder das Geschwindigkeitsspektrum nach einer Fast Fouriertransformation (FFT) als fortlaufende xy-Grafikhelligkeitskodiert auf dem Bildschirm des Ultraschallgerätes dargestellt oder beim farbkodierten Dopplerultraschall (FKDS) als Farbbild dem B-Bild überlagert. Beide Methoden ließen bestenfalls nur einen semiquantitativen Rückschluss auf den tatsächlichen Blutfluss zu. Kann durch eine spezielle Analyse des Dopplersignals eine Aussage über den Blutfluss gewonnen werden, sodass der Untersucher nichtinvasiv quantitative Informationen über die Durchblutung des Gewebes bekommt im Gegensatz zu den geräteeigenen semiquantitativen Parametern?

Im Blut reflektieren hauptsächlich die Erythrozyten das Ultraschallsignal. In dieser Arbeit wird untersucht, in wieweit die gemessene Gesamtintensität vom Blutfluss als auch vom Hämatokrit abhängig ist. Durch die Kenntnis dieser Korrelationen sollte es auch umgekehrt möglich sein, von der gemessenen Gesamtintensität bei bekanntem Hämatokrit auf den Bruttofluss zu schließen. Dies sollte auch bei unterschiedlichen Flussprofilen möglich sein.

Zunächst wurde ein Flussmodell entwickelt, das physiologische und pathophy-

siologische Flussprofile reproduzierbar generieren konnte. Bruttofluss und Flussprofil waren unabhängig voneinander frei einstellbar.

Ein Katheter (Innendurchmesser 0,7 mm) wurde in einem Bassin mit entgastem Butandiol positioniert. Butandiol hat eine dem menschlichen Gewebe ähnliche Impedanz. Als Flussmedium wurde erst der Signalkontrastverstärker SonoVue[®] und später Blut in unterschiedlichen Verdünnungsserien eingesetzt. Mit einer Perfusionspumpe wurde ein konstanter Fluss aufgebaut und dahinter der mikroprozessorgesteuerte Flussmodulator geschaltet. Mit diesem Flussmodell war es möglich, zuverlässige und reproduzierbare Flussprofile zu erstellen.

Die Dopplersignale des Ultraschallgerätes wurden als RF-Rohdaten gespeichert und mittels des Ultrasound Research Interface[®] direkt hinter dem Beamformer auf einen externen Computer übertragen. Die Datenanalyse erfolgte ausschließlich in der Frequenzdomäne und wurde in der Softwareentwicklungsumgebung MATLAB[®] programmiert. Für die Auswertung der RF-Dateien wurde das von der UC Davis entwickelte URI-OPT[®] Paket für MATLAB[®] verwendet. Die darin enthalten Algorithmen mussten wesentlich modifiziert und weiterentwickelt werden. Auf einem PC wurde das RF-Signal offline mit einer Fast Fouriertransformation in seine spektralen Bestandteile quantitativ zerlegt und dreidimensional dargestellt.

Das Dopplerspektrum wurde sowohl über den Frequenzbereich als auch über die Zeit integriert, wodurch die durchschnittliche Gesamtintensität pro Sekunde berechnet werden konnte. Diese Gesamtintensität wurde anschließend in Abhängigkeit des Hämatokrits und des Flusses gesetzt und die Signifikanz der Korrelationen bewertet.

Weiter konnten Algorithmen entwickelt werden, durch die die Signale der noch

vorhandenen Luftbläschen mathematisch eliminiert wurden. Diese Luftbläschen, deren Entstehen in der gesamten Kette von der Blutentnahme bis zur Messstrecke nicht vollständig verhindert werden konnten, hatten aufgrund ihrer hohen Echogenität zunächst zu einer Verfälschung der Messergebnisse geführt. Für die gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde wurde die Abhängigkeit zum Hämatokrit und zum voreingestellten Bruttofluss des Modells berechnet. Hierbei zeigten sich eindeutige Korrelationen bezüglich des voreingestellten Bruttoflusses. Aufgrund der Rollenbildung der Erythrozyten ist jedoch die Intensität nicht linear korreliert zum Hämatokrit. Die Intensität des Dopplersignals ist bei einem Hämatokrit von ca. 0,15 maximal. Da der Hämatokrit bei nativen Blut zwischen 0,3 und 0,5 liegt wurde verdeutlicht, dass die Ergebnisse aus den Verdünnungsreihen nicht auf physiologische Situationen zu übertragen sind. Aufgrund des Auflösens der Rollenbildung verlaufen die Regressionsgeraden der Intensität bei nativem Blut deutlich flacher als bei verdünnten Blut.

Auch konnte gezeigt werden, dass das Flussprofil und die damit verbundenen Turbulenzen in der Suspension einen erheblichen Einfluss auf die gemessene Signalintensität hat. Sind jedoch Flussprofil und Hämatokrit bekannt, so ist es anhand der Erfahrungswerte trotzdem möglich, das Bruttoflussvolumen zu bestimmen.

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit ein kostengünstiges und verlässliches Flussmodell entwickelt, das es ermöglicht, unterschiedliche Effekte singulär auszublenden. Hierdurch ist es auch bei unterschiedlichsten Fragestellungen einsetzbar. Schließlich wurde es durch die hier gezeigten Korrelationen möglich, unter Kenntnis des Flussprofils und des Hämatokrits den Bruttodurchfluss anhand der gemessenen Intensität zu bestimmen.

Aus den Ergebnissen wird gefolgert, dass die quantitative Bestimmung des Blutflusses mittels Ultraschall auf Basis der entwickelten Algorithmen durchführbar

ist und es konnten Konstanten zur Berechnung abgeleitet werden. Die im Modell gemessenen Ergebnisse können nun für den klinischen Gebrauch umgesetzt werden.

8 Summary

Modern radiologic imaging aims to give quantitative parameters, e. g. blood circulation, as well as morphological representation. But until now Doppler sonography could only measure blood flow velocities: The received Doppler signals are processed using the Fast Fourier Transformation (FFT). The amplitudes of the resulting velocity spectra are either encoded as brightnesses and plotted as a function of time and frequency shift to provide a two-dimensional spectral display or the average Doppler shift is encoded as a color and superimposed to the B-mode image (Color Doppler). Both methods only allowed a semi quantitative conclusion on the actual blood flow.

Can a statement be made through the use of special analysis of the blood flow, by providing the examiner with non-invasive quantitative information about the blood circulation in tissue, in contrast to semi-quantitative parameters of the ultrasound system?

Since the signals are mainly backscattered by the red blood cells, this work wants to examine how far the measured intensity is dependent on the blood flow or on the hematocrit. By knowing the correlation it should be possible to calculate in reverse the gross flow by measuring the intensity and the hematocrit. This should also be possible with different flow profiles.

First a flow model was developed, which was able to generate physiological and pathophysiological flow profiles with independently adjustable gross flows and

flow profiles. A catheter (calibre 0.7 mm) was positioned in a basin of outgassed Butanediol. Butanediol has a similar impedance to human tissue. Blood in different diluted states was used as a flow medium, as well as the contrast agent SonoVue[®]. A steady flow was created by a perfusion pump behind which a microprocessor controlled flow modulator was used. With this flow model it was possible to produce reliable and reproducible flow profiles.

The Doppler ultrasound signals were saved as raw rf-data, and were transferred directly behind the beam former onto an external computer via the use of the *Ultrasound Research Interface*[®]. Data analysis happened only within the frequency domain and was programmed with MATLAB[®]. The rf-data was evaluated with the URI-OPT-Package[®] for MATLAB developed by UC Davis. The included algorithms were considerably modified and further improved. The rf-signal was off-line processed into its frequency spectrum on a PC using the fast Fourier transformation and displayed 3-dimensionally. The Doppler spectrum was integrated through its frequency field as well as over time. This enabled the calculation of the entire intensity of all Doppler frequencies per time. Finally, the correlation significance of the intensity to the hematocrit and the flow was assessed.

Air bubbles could falsify the measured result through their high echogenicity and since it was not entirely possible to eliminate all of them further algorithms were established to mathematically eliminate their backscattered signals.

For the measured entire intensity, the dependency on the hematocrit and on the pre-installed gross flow was calculated. It showed a significant correlation with the pre-installed gross flow, but because of the rouleaux formation of the red blood cells the intensity was not linearly correlated to the hematocrit. It was shown that the intensity of the Doppler signal is maximized at a hematocrit of about 0.15. The result could not be transferred from diluted series to physiological situations,

since the hematocrit of native blood lies between 0.3 and 0.5. When blood is diluted the rouleaux formation breaks up, therefore the regression lines of the intensity of native blood is distinctively flatter.

It was also shown that the flow profile, and accordingly the turbulence in the suspension, has a significant impact on the measured intensity of the Doppler signal. If, however, the flow profile and hematocrit are known it was possible to categorize the gross flow volume due to empirical values. Additionally, this work showed an affordable and reliable flow model, which enabled to cut out different effects. Because of this it can be used for various different problems. Provided the flow profile and hematocrit are known, it was possible to use the here shown correlations to ascertain the gross flow by its measured intensity.

From these results it was concluded it is possible to determine the quantity of blood circulation via ultrasound on the basis of the here developed algorithms. Constants for calculation were derived and the shown measured results of the model can be now used in clinical work situations.

9 Anhang

9.1 Statistische Auswertung der Messungen

Bei den in Kapitel 4 dargestellten Ergebnissen wurde zuerst die Korrelation der Gesamtintensität pro Sekunde zum voreingestellten Fluss und anschließend die Korrelation zum Hämatokrit bestimmt. Hierfür wurden für beide Darstellungsmöglichkeiten der Messungen die Regressionsgeraden bestimmt [FKPT07]. Diese wurden in Form des Koeffizientenschätzers b ausgegeben und die Regressionsgeraden direkt in die Graphiken geplottet. Der erste ausgegebene Wert b_1 entspricht dem Achsenabschnitt und der zweite Wert b_2 der Steigung.

Bei der Zusammenführung der Ergebnisse wurde für die Menge der gemessenen Gesamtintensitäten zur Bestimmung der Abhängigkeit vom Fluss und vom Hämatokrit die Regressionsebene berechnet. Hierbei wurde als b_1 der Achsenabschnitt, als b_2 die Abhängigkeit vom Fluss und als b_3 die Abhängigkeit vom Hämatokrit gezeigt.

Zusätzlich wurden die stochastischen Parameter anhand des ANOVA-Verfahrens (Analysis of Variance) berechnet und plausibilisiert.

Als erstes ist hierbei die R^2 -Statistik zu nennen. Der R^2 -Wert gibt an, wie gut die Regression zur Berechnung der Abhängigkeit ist. Genauer formuliert, beschreibt R^2 den prozentualen Anteil der Varianz der abhängigen Variablen, der durch die

unabhängige Variablen erklärt wird:

$$R^2 = \frac{\text{gesamte Varianz} - \text{unerklärte Varianz}}{\text{gesamte Varianz}} = \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{gesamte Varianz}}.$$

Die Angaben zur Standardabweichung sind hier die Standardabweichung der Schätzfunktion. Dies entspricht dem Standardfehler oder Stichprobenfehler. Er ist ein Streuungsmaß für eine Schätzfunktion und ist die durchschnittliche Abweichung des geschätzten Parameterwerts vom wahren Parameterwert.

Der t-Test prüft, ob die Korrelation zwischen zwei Wertemengen Null ist. Liegt t zwischen den beiden kritischen t-Werten ($-t_{kritisch} < t < t_{kritisch}$), so kann die Nullhypothese, dass die Korrelation gleich Null ist, nicht verworfen werden. Ist der t-Wert der Datenreihe größer als der Absolutbetrag des kritischen t-Wertes ($|t_{kritisch}| < t_{exp}$), so kann die Nullhypothese verworfen werden und die Daten als korreliert angenommen werden.

Die F-Statistik bewertet, wie gut eine Menge an unabhängigen Variablen die Variation der abhängigen Variablen erklärt. Bei der multilinearen Regression wird die F-Statistik verwendet um zu testen, ob *zumindest eine* der unabhängigen Variablen von der Menge der unabhängigen Variablen einen signifikanten Anteil der Variation der abhängigen Variablen erklärt. Die F-Statistik wird formal berechnet durch

$$\begin{aligned} F &= \frac{\text{durchschnittlicher quadratischer Fehler der Regression}}{\text{durchschnittlicher quadratischer Fehler}} \\ &= \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{unerklärte Varianz}}. \end{aligned}$$

Bei der linearen Regression mit einer unabhängigen Variablen ist das Ergebnis der F-Statistik gleich dem der t-Statistik des Steigungskoeffizienten. Da die F-

Statistik im Gegensatz zu t-Test ein einseitiger Test ist, gilt $F = t_{b_1}^2$. Bei der multilinenen Regression testet die F-Statistik die *unabhängigen* Variablen als Gruppe.

Der p-Wert ist das kleinste Signifikanzniveau, bei dem noch die Nullhypothese $H_0 : b_1 = 0$ verworfen werden kann. Dies bedeutet, wenn der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau (i.d.R. 2,5 % oder 5,0 %) ist, kann die Nullhypothese verworfen werden.

Der letzte Wert der stochastischen Auswertung ist der Standardfehler der Schätzfunktion. Dieses misst den Grad der Varianz vom wirklichen y-Wert zu dem aus der Regressionsgleichung berechneten y-Wert. Der Standardfehler der Schätzfunktion ist die Standardabweichung der Fehler der Regression und wird daher auch als Standardfehler der Residuen bezeichnet.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Der Einfallswinkel α entspricht dem Ausfallswinkel der reflektierten Schallwelle.	17
2.2	Schematische Darstellung eines typischen Ultraschallgeräts . . .	19
2.3	Koordinatensystem eines Blutpartikels.	22
2.4	Das Zeit-Raum-Diagramm verdeutlicht das Fortschreiten des Reflektors und die Interaktion mit der Ultraschallwelle zum Zeitpunkt t_i	23
2.5	Zeit-Raum-Diagramm zur Darstellung der Position des Reflektors im Gewebe und dem Beginn des Ultraschallimpulses im Zusammenhang mit der Dauer des Impulses.	27
2.6	Darstellung der Viskosität einer Flüssigkeit zwischen zwei unterschiedlich bewegenden Platten.	31
2.7	Verteilung der Reflektoren in einer Röhre.	34
2.8	Box Quadratur-Demodulation des Dopplerechosignals.	38
2.9	Darstellung des Signals in der komplexen Zahlenebene.	40
2.10	$e^{i\varphi}$ auf dem Einheitskreis.	49
2.11	Darstellung der fehlerhaften Signalabtastung bei zu geringer Abtastfrequenz.	54

2.12	Darstellung der Grundfunktion $\sin(2\pi tk/N)$. Mit $k = 1$ konstant und N variabel. Die Grundschiwingung mit $N = 1$ und $k = 1$ ist in schwarz dargestellt.	55
2.13	Darstellung der Grundfunktion $\sin(2\pi tk/N)$. Mit $N = 1$ konstant und Veränderung von k . Die Grundschiwingung mit $N = 1$ und $k = 1$ ist wieder in schwarz dargestellt.	55
2.14	Darstellung der Hamming-Funktion mit $N = 128$ Abtaststellen. In der linken Darstellung ist die Funktion im Zeitraum und in der rechten Darstellung die Frequenzen dargestellt.	61
2.15	Dreidimensionale Darstellung eines ungefilterten Doppler-Frequenzspektrums.	67
2.16	Darstellung des obigen Dopplersignals nach Filterung mit einem Differentiationsfilter.	67
2.17	Tschebyscheff-Filter vom Typ 1 und Typ 2 der Ordnung 8 mit einer Grenzfrequenz von 200 Hz.	70
2.18	Darstellung des obigen Dopplersignals nach Filterung mit einem Tschebyscheff-Filter.	70
2.19	Butterworth-Tiefpassfilter der Ordnung 8 und Cutoff-Frequenz von 200 Hz.	73
2.20	Frequenzspektrum des oben gezeigten Signals nach Filterung mit einem Butterworth-Filter der Ordnung 1.	73
2.21	Darstellung der Integration von Treppenfunktionen über Quader.	75
3.1	Aufbau der durchgeführten Experimente	77
3.2	Blutflussmodulator zur Modellierung der Flussprofile	79
3.3	Grauwertkodierte Darstellung der Intensitäten von den Dopplerfrequenzen der Flussgeschwindigkeiten über die Zeit.	80

3.4	Messstrecke des Blutflusses im Butandiolbecken.	81
3.5	Piktographische Darstellung der Signalverarbeitung des Siemens Sonoline Antares	86
3.6	Darstellung des grauwertkodierte Dopplerspektrums beim Sie- mes Acuson Antares Ultraschallgerät.	87
3.7	Anschaulicher Zusammenhang zwischen der grauwertkodierte Dopplerspektrum Darstellung zur dreidimensionalen Darstellung.	88
3.8	Darstellung der gemessenen Dopplerintensitäten je Flussvolumen über die Zeit.	90
3.9	Vektor der über alle Flussgeschwindigkeiten integrierten Intensi- täten.	90
3.10	Darstellung der Autokorrelation eines pulsierenden Flusses über die Zeit.	91
3.11	Grauwertkodierte Dopplerspektrum mit starkem Intensitätsecho einer Luftblase (helle Pixel am linken Rand).	93
4.1	Darstellung eines typischen Flussprofils mit Blut.	96
4.2	Dopplersignal des Flusses im Phantommodell mit verdünntem Ultraschallsignalverstärker.	97
4.3	Darstellung des über alle Geschwindigkeiten integrierten Gesam- tintensitätsvektor über die Zeit vor der Bereinigung von Ausreißer.	98
4.4	Darstellung des über alle Geschwindigkeiten integrierten Gesam- tintensitätsvektor über die Zeit nach der Bereinigung von Ausreißer.	99
4.5	Zusammenhang der gemessenen Gesamtintensität und dem ein- gestellten Bruttofluss.	102

4.6	Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde in Abhängigkeit vom Hämatokritwert mit den jeweiligen Regressionsgeraden.	103
4.7	Darstellung der Regressionsgeraden über die Verteilung der skalierten gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde.	103
4.8	Übersicht über die Ergebnisse der stochastischen Regression über die Flussgeschwindigkeiten für die verschiedenen Hämatokrite. .	104
4.9	Darstellung der Messreihen mit unterschiedlichem voreingestellten Bruttofluss in Abhängigkeit des Hämatokrits.	106
4.10	Darstellung aller Messreihen und der dazugehörigen Regressionsgeraden.	106
4.11	Lineare Regressionen der gemessenen Intensitäten pro Sekunde in Abhängigkeit vom voreingestellten Bruttofluss.	107
4.12	Darstellung der statistischen Auswertungen der Korrelation der gemessenen Gesamtintensitäten zum Hämatokritwert für die verschiedenen vorgegebenen Flüsse.	108
4.13	Dreidimensionale Darstellung der Intensitäten in Abhängigkeit der Hämatokritwerte und des voreingestellten Bruttoflusses. . .	110
4.14	Gitternetzdarstellung der gemessenen Intensitäten in Abhängigkeit von Hämatokrit und Blutflussgeschwindigkeit.	110
4.15	Darstellung der gemessenen Intensitäten und der Regressionsebene der gemessenen Daten.	111
4.16	Grauwertkodierte Darstellung des Flussprofils P1.	112
4.17	Grauwertkodierte Darstellung des Flussprofils P2.	112
4.18	Grauwertkodierte Darstellung des Flussprofils P3.	113

4.19	Darstellung der gemessenen Intensitäten pro Sekunde für verschiedene Flussprofile (links) und der Regressionsgeraden der Messungen (rechts).	114
4.20	Darstellung der Regressionsgeraden von verschiedenen Profilen pro Hämatokrit.	116
4.21	Statistischen Auswertungen der Regressionen über verschiedene Flussprofile für zwei verschiedene Hämatokritwerte.	117
4.22	Dreidimensionale Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten dreier verschiedener Flussprofile.	118
4.23	Dreidimensionale Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten dreier verschiedener Flussprofile.	118
4.24	Dreidimensionale Darstellung der gemessenen Gesamtintensitäten pro Sekunde und der Regressionsebene über die Messungen für drei verschiedene Flussprofile.	119
4.25	Grauwertkodierte Darstellung der verschiedenen Flussprofile. . .	120
4.26	Darstellung der gemessenen Intensitäten und der Regressionsgeraden unterschiedlicher Flussprofile (P1-P5) bei verschiedenen Hämatokriten.	121
4.27	Darstellung der gemessenen Intensitäten und der Regressionsgeraden unterschiedlicher Flussprofile (P6-P10) bei verschiedenen Hämatokriten.	122

Tabellenverzeichnis

2.1	Die Schallimpedanz Z_0 ergibt sich aus den beiden Materialkonstanten Schallgeschwindigkeit c_s und Dichte ϱ . Für die medizinische Ultraschalldiagnostik wird zwischen drei Substanzklassen differenziert: Knochen, Weichteile und Luft [LOPR97].	13
3.1	Bestandteile des Flussmodells (siehe [MSSK11]).	82

Liste der verwendeten Symbole

λ	Wellenlänge der Schallwelle, m	13
c_s	Schallgeschwindigkeit, m/s	13
p	Schalldruck, kg/ms ² = Pa (Pascal)	13
\hat{p}	Amplitude des Schallwechseldrucks	13
Z	Schallwellenwiderstand (Schallimpedanz), kg/m ² s	15
ϱ	Dichte des Mediums, kg/m ³	14
ν	Geschwindigkeit der Reflexionsfläche relativ zur Schallquelle	14
$\hat{\nu}$	maximale Amplitude der Schallschnelle	14
I	Schallintensität (Leistungsdichte), W/m ²	15
μ	Schwächungskoeffizient	15
W	Watt	15
I_A	Ausgangsintensität der Welle, W/m ²	16
I_R	Intensität der reflektierten Welle, W/m ²	16
I_T	Intensität der transmittierten Welle, W/m ²	17
f_0	entsendete Ultraschallfrequenz, 1/s= 1 Hz	18
f_r	empfangene Ultraschallfrequenz, 1/s= 1 Hz	18
f_d	Frequenzverschiebung, Dopplerfrequenz	18

θ	Winkel zw. Bewegungsrichtung des Reflektors und Ausbreitungsrichtung der Schallwelle	18
p_{Rflk}	Position des Reflektors in z -Richtung	22
p_{Imp}	Position des Schallimpulse in z -Richtung	23
$s_0(t)$	entsendetes Ultraschallsignal	24
$s_r(t)$	empfangenes Ultraschallsignal	25
Re	Reynoldsche Zahl	32
l	Länge des Integrationsvolumens	33
r	Radius des Integrationsvolumens	33
n_p	Anz. an reflektierenden Partikeln des Volumens	33
ρ_p	Partikeldichte	33
f_{max}	Maximale Dopplerfrequenz des empfangenen Signals	35
f_T	Trägerfrequenz	37
ω_T	Kreisfrequenz des Signals	37
\tilde{x}_T	Amplitude des Signals	37
φ_T	Phasenwinkels des Signals	37
U_J	Rauschspannung	43
k_B	Boltzmann Konstante, $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{J/K}$	43
R	Widerstand in Ohm	43
$\delta\xi$	Bandbreite der Frequenzen	43
T_K	Temperatur in Grad Kelvin	43
q	Ladung eines Elektrons, $1,662 \cdot 10^{-19} \text{C}$	43
I_b	Grundstromstärke	43

c_k	Koeffizienten des Amplitudenspektrum, $k = 0, \dots, N - 1$	46
$\mathcal{T}_n(t)$	trigonometrische Polynom	46
$f(t)$	stetige, periodische Funktion	46
$\mathcal{L}^1(2\pi, \mathbb{R})$	Vektorraum der 2π -period., komplexwert., integrierb. Funktionen auf \mathbb{R}	47
sps	Abtaststellen pro Sekunde (Samples per second)	56
Δf	Frequenzauflösung	36

Liste der verwendeten Abkürzungen

ADC	Analog-Digital-Konverter	21
Cellcheck-400	Cellcheck-400 [®] (TOA Medical Electronics GmbH, Hamburg)	83
CW	Continous Wave, Dauerschallverfahren	20
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	85
DTF	Diskrete Fouriertransformation	57
DSA	Digitale Substraktionsangiographie	126
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	84
FFT	Fast Fouriertransformation	62
FIR	Filter mit endlicher Impulsantwort	69
FKDS	farbkodierte Dopplersonographie	21
Hk-Wert	Hämatokritwert	84
IIR	Filter mit unendlicher Impulsantwort	69
MATLAB	MATLAB [®] (The MathWorks, Natick, MA, USA)	85
MSD	Mittelwerte der Standardabweichungen	44
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie	126
NaCl	Natriumchlorid	84
PI	Pulsatilitätsindex	138

PRF	Pulswiederholungsfrequenz	21
PW	Pulsed Wave, Pulsverfahren	21
RF-Datei	Radio Frequenz-Datei	39
RI	Resistance Index	138
RMS	Effektivwert der Rauschspannung	42
SCT	Spiral-Computer-Tomographie	126
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis	44
SonoVue	SonoVue®(SonoVue Bracco Imaging Deutschland, Konstanz)	84
URI	Ultrasound Research Interface	85
URI-OPT	URI-Offline Processing Tool	86

Literaturverzeichnis

- [AAM66] ATTINGER, E. O. ; ANNE, A. ; McDONALD, D. A.: Use of Fourier series for the analysis of biological systems. In: *Biophys Journal* 6 (1966), Nr. 3, S. 291–304
- [AGRC05] AMARARENE, A. ; GENNISSON, J.-L. ; RABHI, A. ; CLOUTIER, G.: Quantification of Red Blood Cell Aggregation Using an Ultrasound Clinical Imaging System. In: *IEEE Ultrasonic Symposium* (2005), S. 874–877
- [ANG⁺03] ANDERSEN, K.S. ; NYGREEN, E.L. ; GRONG, K. ; LEIRVAAG, B. ; HOLMSEN, H.: Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery—a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. In: *Scand Cardiovasc J.* 37 (2003), S. 356–362
- [Bal89] BALANIS, C. A.: *Advanced Engineering Electromagnetics*. Wiley, 1989
- [Bat02] BATCHELOR, G. K.: *An Introduction to Fluid Dynamics*. Cambridge University Press, 2002
- [BDRL90] BOETTICHER, H.v. ; DELEBINSKI, R. ; RISCH, U. ; LUSKA, G.: Phantommessung des Blutflusses mit der farbkodierten Doppler-Sonographie (Quantum Angiodynograph): Genauigkeit und Feh-

- lerquellen. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren* 1 (1990), S. 42–47
- [BFKF76] BORDERS, S.H. ; FRONEK, A. ; KEMPER, W.S. ; FRANKLIN, D.: Ultrasonic energy backscattered from blood. An experimental determination of variation of sound energy with hematocrit. In: *Ann. Biomed. Eng.* 6 (1976), S. 460
- [BG67] BERNSTEIN, E.F. ; GLEASON, L.R.: Factors influencing hemolysis with roller pumps. In: *Surgery* 61 (1967), S. 432–442
- [BJKC82] BROWN, P.M. ; JOHNSTON, K.W. ; KASSAM, M. ; COBBOLD, R.S.C.: Ultrasound Doppler Spectral Analysis for detecting carotid disease. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (1982), S. 515–523
- [BKL98] BEILICKE, M. ; KLÖPPEL, R. ; LIEBERENZ, S.: In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis vaskulärer Stenosen mit der Spiral-CT-Angiographie. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren* 3 (1998), S. 217–221
- [Blo76] BLOOMFIELD, P.: *Fourier analysis of time series*. New York: Wiley, 1976
- [Bän02] BÄNI, W.: *Wavelets. Eine Einführung für Ingenieure*. Oldenbourg, 2002
- [BNB99] BACHMAN, G. ; NARICI, L. ; BECKENSTEIN, E.: *Fourier and wavelet analysis*. Springer, Berlin, 1999
- [BRC88] BASCOM, P.A.J. ; ROUTH, H.F. ; COBBOLD, R.S.C.: Interpretation

- of power changes in Doppler signals from human blood -In vitro studies. In: *IEEE Ultrason. Symp.* (1988), S. 985
- [Bri74] BRINGHAM, E.O.: *The fast Fourier transform*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1974
- [Bri97] BRIGHAM, E. O.: *FFT-Anwendungen*. Oldenbourg Verlag, 1997
- [Bro06] BROERSEN, P. M. T.: *Automatic Autocorrelation and Spectral Analysis*. Springer, Berlin, 2006
- [CSDF04] CLOUTIER, G. ; SAVERY, M. ; DURNAD, D. ; FOSTER, F.: Non-Gaussian statistics and temporal variations of the ultrasound signal backscattered by blood at frequencies between 10 and 58 MHz. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 116 (2004), S. 566–577
- [CT65] COOLEY, J.W. ; TURKEY, J.W.: An Algorithm for the Machine Computation of the Complex Fourier Series. In: *Mathematics of Computation* 19 (1965), S. 297–301
- [DC02] DAVID, J. ; CHEEKE, N.: *Fundamentals and Applications of Ultrasonic Waves*. CRC Press, 2002
- [DCP⁺92] DOUCETTE, J.W. ; CORL, T.D. ; PAYNE, H.M. ; FLYNN, A.E. ; GOTO, M. ; NASSI, M. ; SEGEL, J.: Validation of a Doppler Guide Wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. In: *Circulation* 85 (1992), S. 1899–1911
- [DGa90] DUERINCKX, A.J. ; GRANT, E.G. ; AL., R.R. P.: The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of Duplex Doppler findings with right arterial pressures. In: *Radiology* 174 (1990), S. 733–736

- [DGS⁺99] DURAND, L.-G. ; GARCIA, D. ; SAKR, F. ; SAVA, H. ; CIMON, R. ; PIBAROT, P. ; FENSTER, A. ; DUMESNIL, J.G.: A New Flow Model for Doppler Ultrasound Study of Prosthetic Heart Valves. In: *Journal of Heart Valve Disease* 8 (1999), S. 86–95
- [DJHSR08] DEYLE, S. ; JÖRN, H. ; H.SCHMIDT-SCHÖNBEIN ; RATH, W.: Quantitative und qualitative Analysen der Durchblutung von Mammatumoren mittels Power-Doppler-Ultraschall. In: *Ultraschall in der Medizin* 29 (2008), S. 233–238
- [DJKC82] DOUVILLE, Y. ; JOHNSTON, K.W. ; KASSAM, M. ; COBBOLD, R.: An in vitro model and its application for the study of Carotid Doppler Spectral Broadening. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (1982), S. 515–523
- [DJKP07] DANAILA, I. ; JOLY, P. ; KABER, S. M. ; POSTEL, M.: *An Introduction to Scientific Computing: Twelve Computational Projects Solved with MATLAB*. Springer Science+Business Media, LLC, 2007
- [Dop42] DOPPLER, C.: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. In: *Abhandlungen der k. böhm. Gesellschaft der Wissenschaften* V, Bd.2 (1842), S. 465–482
- [DTH⁺97] DENARDO, S.J. ; TALBOT, L. ; HARGRAVE, V.K. ; SELFRIDGE, A.R. ; PORTS, T.A. ; YOCK, P.G.: Accuracy of Doppler Catheter Measurements: Effect of Inhomogenous Beam Power Distribution on Mean and Peak Velocity. In: *J. Amer Coll Cardiol* 29 (1997), S. 283–292
- [Dus42] DUSSIK, K.T.: Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische

- Schwingungen als diagnostische Hilfsmittel zu verwenden. In: *Z. f. d. ges. Neurol. und Psychiat.* 174 (1942), S. 143
- [Eck92] ECKEL, K.: Die Entdeckung des ersten bildgebenden Verfahrens der Ultraschalldiagnostik durch K.-Th. Dussik vor 50 Jahren. Ein historischer Rückblick 1942-1992. In: *Ultraschall in Klinik und Praxis* 7 (1992), S. 299–305
- [EM00] EVANS, D.H. ; MCDICKEN, W.N.: *Doppler Ultrasound: Physics, Instrumentation and Signal Processing*. Wiley, 2000
- [FB08] FREY, T. ; BOSSERT, M.: *Signal- und Systemtheorie*. Vieweg & Teubner, 2008
- [FBC99] FONTAINE, I. ; BERRAND, M. ; CLOUTIER, G.: A System-Based Approach to Modelling the Ultrasound Signal Backscattered by Red Blood Cells. In: *Biophysical Journal* 77 (1999), S. 2387–2399
- [FC03] FONTAINE, I. ; CLOUTIER, G.: Modeling the frequency dependence (5-120 MHz) of ultrasound backscattering by red cell aggregates in shear flow at a normal hematocrit. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 113 (2003), S. 2893–2900
- [FGJ⁺00] FABER, U. ; GRÜSSNER, S. ; JÄGER, M. ; UDDIN, S. ; SCHMIDT, K.-G. ; MÜLLER, M. ; KLINGMÜLLER, V.: 3D-Spektrogramm des Dopplersignals in Echtzeit. In: *Ultraschall in Med* 21 (2000), S. 20–25
- [FHG⁺92] FRAYNE, R. ; HOLDSWORTH, D.W. ; GOWMAN, L.M. ; RICKEY, D.W. ; DRANGOVA, M. ; FENSTER, A. ; RUTT, B.K.: Computer-Controlled Flow Smulator for MR Flow Studies. In: *Journal of*

- Magnetic Resonance Imaging* 2 (1992), S. 605–612
- [Fis97] FISCHER, G.: *Lineare Algebra*. Vieweg & Teubner, 1997
- [FJ98] FRIGO, M. ; JOHNSON, S.G.: FFTW: An Adaptive Software Architecture for the FFT. In: *Proc. IEEE Int'l Conf. Acoustics, Speech, and Signal Processing* 3 (1998), S. 1381–1384
- [FJ05] FRIGO, M. ; JOHNSON, S.G.: The Design and Implementation of FFTW3. In: *Proc. IEEE* 93(2) (2005), S. 216–231
- [FKPT07] FAHRMEIR, L. ; KÜNSTLER, R. ; PIGEOT, I. ; TUTZ, G.: *Statistik*. Springer, 2007
- [FOB⁺94] FOSTER, F.S. ; OBARA, H. ; BLOOMFIELD, T. ; RYAN, L.K. ; LOCKWOOD, G.R.: Ultrasound backscatter from blood in the 30 to 70 MHz frequency range. In: *Ultrasonic Symposium* (1994), S. 1599–1602
- [FSC02] FONTAINE, I. ; SAVERY, David ; CLOUTIER, G.: Simulation of Ultrasound Backscattering by Red Blood Cell Aggregates: Effect of Shear Rate and Anisotropy. In: *Biophysical Journal* 82 (2002), S. 1696–1710
- [Ger92] GERSTEN, K.: *Strömungsmechanik*. Vieweg Verlag, Braunschweig, 1992
- [GRKD02] GÖRG, C. ; RIERA-KNORRENSCHILD, J ; DIETRICH, J.: Colour Doppler ultrasound flow patterns in the portal venous system. In: *The British Journal of Radiology* 75 (2002), S. 919–929
- [Gät01] GÄTKE, J.: Non-invasive Ultrasonic Flow Measurement at Disturbed Profiles. In: *tm - Technisches Messen* 68, 7-8 (2001), S. 350

- [GTD⁺97] GALLIX, B.P. ; TAOVREL, P. ; DAUZAT, M. ; BRUEL, J.M. ; LA-FORTUNE, M.: Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. In: *AJR* 169 (1997), S. 141–144
- [GWR98] GASQUET, C. ; WITOMSKI, P. ; RYAN, R.: *Fourier Analysis and Applications: Filtering, Numerical Computation, Wavelets*. Springer Verlag, Berlin, 1998
- [Ham98] HAMMING, R. W.: *Digital Filters*. Dover Publications, 1998
- [HBTv99] HAACKE, E. M. ; BROWN, R. W. ; THOMPSON, M. R. ; VENKATESAN, R.: *Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, Inc., 1999
- [Hüt04] HÜTTEBRÄUKER, N.: *Zeitreihenanalysen sonographischer Parameterverläufe zur Darstellung metabolischer Reaktionen der Leber auf unterschiedliche Aktivierungsanreize*. http://www.hf.rub.de/hf_technik/hansen/Publicationen_Hansen, 2004
- [Huc01] HUCK, K.: *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie*. Thieme, 2001
- [HWK⁺97] HOPPE, M. ; WAGNER, H.J. ; KUNISCH, M. ; FROELICH, J.J. ; KLOSE, K.J.: In-vitro-Evaluation des intravasalen Doppler-Führungsdrahtes: Bestimmung der hämodynamischen Auswirkungen von Stenosen in einem Flussmodell. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren* 166,6 (1997), S. 544–549

- [ILM⁺00] IRVINE, T. ; LI, X.N. ; MORI, Y. ; WANITKUN, S. ; LI, X. ; DETMER, P.R. ; MARTIN, R.W. ; POPE, A. ; SCHWARTZ, G.A. ; RUSK, R.A. ; KENNY, A. ; SAHN, D.J.: A digital 3-dimensional method for computing great artery flows: in vitro validation studies. In: *J Am Soc Echocardiogr.* 13 (2000), S. 841–848
- [ILR⁺00] IRVINE, T. ; LI, X.N. ; RUSK, R. ; LENNON, D. ; SAHN, D.J. ; KENNY, A.: Tree dimensional colour Doppler echocardiography for the characterisation and quantification of cardiac flow events. In: *Heart* 84 (suppl II) (2000), S. ii2–ii6
- [Jen96] JENSEN, J. A.: *Estimation of Blood Velocities Using Ultrasound, A Signal Processing Approach.* Cambridge University Press, 1996
- [KAJE99] KLEINER-ASSAF, A. ; JAFFA, A. J. ; ELAD, D.: Hemodynamic model for analysis of Doppler ultrasound indexes of umbilical blood flow. In: *Am. J. Physiol.* 276 (1999), S. H2204–H2214
- [Kam07] KAMBE, T.: *Elementary Fluid Mechanics.* World Scientific, 2007
- [KGZ04] KARIMI-GHARTEMANI, M. ; ZIARANI, A. K.: A nonlinear time-frequency analysis method. In: *IEEE Transactions on Signal Processing* 53 (2004), S. 1585–1595
- [KHRS96] KRÜGER, U. ; HEISE, M. ; RÜCKERT, R. ; SCHOLZ, H.: 3D-Darstellung von Ultraschall-Dopplersignalen. In: *Biomedizinische Technik* 41 (1996)
- [KK06] KAMMEYER, K.D. ; KROSCHER, K.: *Digitale Signalverarbeitung: Filerung und Spektralanalyse mit MATLAB-Übungen.* Teubner Verlag, 2006

- [KMP04] KERUT, E. K. ; MCLLWAIN, E. F. ; PLOTNICK, G. D.: *Handbook of Echo-Doppler Interpretation*. Blackwell Futura, 2004
- [Kön90] KÖNIGSBERGER, K.: *Analysis 1*. Springer, 1990
- [Kön97] KÖNIGSBERGER, K.: *Analysis 2*. Springer, 1997
- [KS02] KUBALE, R. ; STIEGLER, H.: *Farbkodierte Duplexsonographie: Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall*. Georg Thieme Verlag, 2002
- [KSMS10] KLINGMÜLLER, V. ; STIEF, T. ; MÜLLER-STÜLER, E.-M.: Aktivierung der Gerinnung in einem einfachen Ultraschall-Flussmodell. In: *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 09 (2010), S. 45
- [LAT⁺05] LI, X. ; ASHRAF, M. ; THIELE, K. ; BHAT, A. H. ; SAKAGUCHI, R. ; MITCHELL, J. C. ; BRIE, J. A. ; YOUNG, M. ; BADER, R.S. ; PEMBERTON, J. ; SAHN, D.J.: A novel method for the assessment of the accuracy of computing laminar flow stroke volumes using a real-time 3D ultrasound system: In vitro studies. In: *Eur J Echocardiography* 6 (2005), S. 396–404
- [LCK⁺02] LINNEWEBER, J. ; CHOW, T.W. ; KAWAMURA, M. ; MOAKE, J.L. ; NOSE, Y.: In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. In: *Int J Artif Organs*. 25 (2002), S. 549–555
- [LND⁺88] LANDWEHR, P. ; NICOLAS, V. ; DÖLKEN, W. ; LACKNER, K. ; HARDER, T. ; THURN, P.: Farbdopplersonographie: Nicht-invasive Möglichkeiten der morphologischen und funktionellen Gefäßdia-

- agnostik. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren* 148,1 (1988), S. 1–7
- [LOPR97] LEHMANN, T. ; OBERSCHELP, W. ; PELIKAN, E. ; REPGES, R.: *Bildverarbeitung für die Medizin*. Springer, 1997
- [LSH⁺91] LANDWEHR, P. ; SCHINDLER, R. ; HEINRICH, U. ; DÖLKEN, W. ; KRAHE, T. ; LACKNER, K.: Quantifications of Vaskular Stenosis with Color Doppler Imaging: In Vitro Investigations. In: *Radiology* 178 (1991), S. 701–704
- [Lyo04] LYONS, R.G.: *Understanding Digital Signal Processing*. Prentice Hall, 2004
- [Mai04] MAI, J.: *The URI Users Group Website*. <http://ultrasonics.bioen.uiuc.edu/URI/>, 2004
- [MKMF⁺10] MACIAK, A. ; KRONFELD, A. ; MÜLLER-FORELL, W. ; KEMPSKI, C. Willeand O. ; STOETER, P.: Ein kapillarbasiertes Phantom zur Simulation der Gehirnperfusion mit der Magnet-Resonanz-Tomografie. In: *Fortschr Röntgenstr* 182 (2010), S. 883–890
- [Mor95] MORNEBURG, H. (Hrsg.): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. Publicis Publishing, 1995
- [MS00] MOON, T. K. ; STIRLING, W. C.: *Mathematical Methods and Algorithms for Signal Processing*. Prentice Hall, 2000
- [MSSK11] MÜLLER-STÜLER, E.-M. ; STIEF, T. ; KLINGMÜLLER, V.: Coagulation activation by a simple ultrasound flow model. In: *in Press: Hemostasis Laboratory* 4 (2011), S. 1–11
- [Nie02] NIEMANN, M.: *Signalverarbeitung in der Ultraschall-Durchfluß-*

messung. Shaker Verlag GmbH, 2002

- [Nyq28a] NYQUIST, H.: Certain Topics in Telegraph Transmission Theory. In: *AIEE Trans* 47 (1928), S. 617–644
- [Nyq28b] NYQUIST, H.: Thermal Agitation of Electric Charge in Conductors. In: *Phys. Rev* 32 (1928), S. 110
- [PH10] PÖTZSCH, B. ; (HRSG.), K. M.: *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. Springer, 2010
- [Pie81] PIERCE, A. D.: *Acoustics*. McGraw-Hill, 1981
- [Rad68] RADER, C. M.: Discrete Fourier Transforms when the Number of Data Samples Is Prime. In: *Proceedings of the IEEE* 56 (1968), S. 1107–1108
- [RRCK95] RANKE, C. ; RIEDER, M. ; CREUTZIG, A. ; K, K. A.: Ein Nogramm zur duplexsonographischen Quantifizierung peripherer Arterienstenosen. Untersuchung am Kreislaufmodell und bei angiographierten Patienten. In: *Medizinische Klinik* 90 (1995), S. 72–77
- [Sat57] SATOMURA, S.: Ultrasonic Doppler Methods for the Inspection of Cardiac Functions. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 29 (1957), S. 1181
- [SB00] STOER, J. ; BULIRSCH, R.: *Numerische Mathematik 2*. Springer-Verlag GmbH, 2000
- [SC92] SHUNG, K.K. ; CLOUTIER, G.: The Effects of Hematocrit, Shear Rate and Trubulence on Ultrasonic Doppler Spectrum from Blood. In: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 39 (1992), S. 462–469

- [Sch07] SCHMIDT, G.: *Thieme Clinical Companions - Ultrasound*. Thieme, 2007
- [Sem04] SEMMLOW, J. L.: *Biosignal and Biomedical Image Processing*. Marcel Dekker, 2004
- [Sev05] SEVERINI, T. A.: *Elements of Distribution Theory*. Cambridge, 2005
- [Sha49] SHANNON, C. E.: Communication in the Presence of Noise. In: *Proceedings of the IRE* 37 1 (1949), S. 10–31
- [She06] SHENOI, B. A.: *Introduction to digital Signal Processig and Filter Design*. Wiley, 2006
- [Sin67] SINGLETON, R.C.: On computing the fast Fourier transform. In: *Comm. ACM* 10 (1967), S. 647–654
- [Smi97] SMITH, S. W.: *The Scientist & Engineer's Guide to Digital Signal Processing*. California Technical Pub., 1997
- [Smi02] SMITH, S. W.: *Digital Signal Processing: A Practical Guide for Engineers and Scientists*. California Technical Pub., 2002
- [Sto99] STOER, J.: *Numerische Mathematik I*. Springer-Verlag GmbH, 1999
- [SYFT84] SHUNG, K.K. ; YUAN, Y.W. ; FEI, D.Y. ; TARBELL, J.M.: Effect of flow disturbance on utrasonic backscatter from blood. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 75 (1984), S. 1265
- [Udd04] UDDIN, S.: *Multimodales Phantommodell für die Evaluierung von Stenosen in kleinen Gefäßen*. URL, <http://geb.>

- uni-giessen.de/geb/volltexte/2004/1650/, 2004
- [Vas06] VASEGHI, S. V.: *Advanced Digital Signal Processing and Noise Reduction*. Wiley, 2006
- [VDH⁺93] VOSSHENRICH, R. ; DÖLER, W. ; HELLIGE, G. ; MÜLLER, E. ; HAUSMANN, R. ; FISCHER, U. ; SCHRÖDER, T.: Einsatz der RACE-Technik zur quantitativen Flussmessung. Evaluierung an einem klinisch relevanten Flussmodell. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren* 158, 6 (1993), S. 550–554
- [Win02] WINDER, S.: *Analog and Digital Filter Design*. Newnes, 2002
- [WLJ⁺98] WITTENBERG, G. ; LENK, G. ; JENETT, M. ; ELSNER, H. ; KAISER, W.A. ; KELLNER, M. ; SCHULTZ, G. ; TRUSEN, A. ; HAHN, A.: In-vitro-Versuche zur Stenosegradbestimmung mit der Spiral-CT-Angiographie. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren* 168,6 (1998), S. 557–561
- [WSB98] WU, S.J. ; SHUNG, K.K. ; BRASSEUR, J.G.: In Situ Measurement of Doppler Power vs. Flow Turbulence Intensity in Red Cell Suspensions. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24, 7 (1998), S. 1009–1021
- [YS88] YUAN, Y.W. ; SHUNG, K.K.: Ultrasonic backscatter from flowing whole blood. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 84 (1988), S. 52–58
- [ZK05] ZIARANI, A.K. ; KONRAD, A.: A method of extraction of nonstationary sinusoids. In: *Signal Processing* 20 (2005), S. 23–31

Akademische Lehrer

Meine Akademischen Lehrer waren

in Marburg und Gießen: Heverhagen, Klingmüller, Klose

in Japan: Kurokawa, Ochiai, Wakayama

in München: Achleitner, Chzado, Bornemann, Bulirsch, Gritzmann,
Klüppelberg, Königsberger, Reinsch, Wildemann, Zagst

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Jochen Klose für die für die Möglichkeit bedanken, in der Klinik für Strahlendiagnostik/ Kinderradiologie diese Arbeit anfertigen zu können.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Volker Klingmüller und Prof. Dr. med. Dr. rer. physiol. Johannes Heverhagen für die umfassende Unterstützung bei der praktischen Arbeit sowie bei der Übernahme des Referats und die damit verbundene Vertretung der Arbeit gegenüber der Fakultät.

Auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Stief danke ich sehr für die Zusammenarbeit bei der Blutanalyse und die spannende gemeinsame Forschung, die sich daraus ergeben hat.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern, meiner Familie und Freunden (Viktoria, Manfred, Ineke, Sophie, Brigitte, Clara, Georg, Daniel, Florian und Malcolm).